

УДК 616.379-008.64+616.248-07-053.2+576.08+616-097

DOI: 10.56871/CmN-W.2024.86.73.004

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1-го ТИПА И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ: ВЗАИМОСВЯЗЬ И ВЗАИМОВЛИЯНИЕ. НАУЧНЫЙ ОБЗОР

© Егор Сергеевич Афонин, Яна Игоревна Балахонова, Рустам Болатович Болатов,
Отман Тадж, Артыш Мирославович Шожукпан, Анна Сергеевна Капустина,
Тамара Васильевна Косенкова

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2

Контактная информация:

Тамара Васильевна Косенкова — д.м.н., профессор; профессор кафедры детских болезней с клиникой.

E-mail: tamara.kosenkova1955@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6022-3420> SPIN: 3719-3172

Для цитирования: Афонин Е.С., Балахонова Я.И., Болатов Р.Б., Тадж О., Шожукпан А.М., Капустина А.С., Косенкова Т.В.

Сахарный диабет 1-го типа и бронхиальная астма у детей: взаимосвязь и взаимовлияние. Научный обзор //

Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 45–66. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.86.73.004>

Поступила: 12.12.2023

Одобрена: 14.02.2024

Принята к печати: 05.06.2024

Резюме. Цель научного обзора — систематизация и анализ имеющихся в литературе данных по эпидемиологии, патогенезу, клинической картине, а также терапии детей с сочетанной патологией: бронхиальная астма + сахарный диабет 1-го типа пациентов в контексте коморбидности или самостоятельности/антиморбидности данных заболеваний. В результате проведенного исследования показано, что связь между сахарным диабетом 1-го типа (СД1) и бронхиальной астмой (БА) намного глубже и сложнее, чем существовавшая ранее парадигма Th1/Th2. При этом аллергические и аутоиммунные заболевания являются коморбидной патологией, тесно взаимосвязаны, оказывают влияние на дебют, последовательность возникновения клинических симптомов, характер контроля и особенность терапии друг друга. Научные данные свидетельствуют о существовании общей сложной полигенной основы формирования СД1 и БА. Возможно, именно генетические различия могут иметь решающее значение во взаимоотношениях сахарного диабета 1-го типа и бронхиальной астмы, но исследования в этом направлении должны быть продолжены. И поэтому современное представление о потенциальных патогенетических и иммунологических триггерах, играющих решающую роль в дебюте, течении и терапии сочетания БА+СД1, можно представить в виде тройственного взаимоотношения *генетических факторов, окружающей среды и уникального цитокинового профиля* у данных пациентов. Многофакторную связь в настоящее время следует рассматривать как двунаправленную по своей природе. При этом каждый элемент этой системы влияет на другие без четкого последовательного порядка возникновения. В основе патогенеза сочетанной патологии (СД1+БА) лежит иммунная дисрегуляция с цитокиновым дисбалансом (снижение количества и истощение резервных возможностей T-reg клеток, а также дефект подавляющего механизма IL-10). Следствием этого является появление/усиление воспалительного процесса, разбалансировка механизмов аутоиммунитета, что сопровождается еще большим нарушением иммунного гомеостаза и формированием/прогрессированием симптомов как БА, так и СД1.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, сахарный диабет 1-го типа

TYPE 1 DIABETES AND BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN: INTERRELATION AND MUTUAL INFLUENCE. SCIENTIFIC REVIEW

© Egor S. Afonin, Iana I. Balakhonova, Rustam B. Bolatov, Otman Taj,
Artysh M. Shozhukpan, Anna S. Kapustina, Tamara V. Kosenkova

V.A. Almazov National Medical Research Center. 2 Akkuratov str., Saint-Petersburg 197341 Russian Federation

Contact information:

Tamara V. Kosenkova — Doctor of Medical Sciences, Professor; Professor of the Department of Pediatric Diseases

with the Clinic. E-mail: tamara.kosenkova1955@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6022-3420> SPIN: 3719-3172

For citation: Afonin ES, Balakhonova Ial, Bolatov RB, Taj O, Shozhukpan AM, Kapustina AS, Kosenkova TV. Type 1 diabetes and bronchial asthma in children: interrelation and mutual influence. Scientific review. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):45–66.

DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.86.73.004>

Received: 12.12.2023

Revised: 14.02.2024

Accepted: 05.06.2024

Abstract. The aim of this scientific review is to systematize and analyze the literature on the epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment of children with comorbid pathologies — bronchial asthma combined with type 1 diabetes mellitus — in the context of comorbidity or the diseases' independence/antimorbidity. The study demonstrated that the relationship between type 1 diabetes mellitus (T1DM) and bronchial asthma (BA) is much deeper and more complex than previously thought under the Th1/Th2 paradigm. Allergic and autoimmune diseases are considered comorbid pathologies that are closely interlinked, affecting the onset, sequence of clinical symptoms, nature of control, and specificity of each other's therapy. Scientific data indicate the existence of a common complex polygenic basis for the development of both conditions. Genetic differences may play a crucial role in the relationship between type 1 diabetes and bronchial asthma, but further research in this area is needed. Current understanding of potential pathogenetic and immunological triggers playing key roles in the onset, progression, and treatment of the combined T1DM+BA condition can be conceptualized as a tripartite interaction of genetic factors, environmental conditions, and a unique cytokine profile in these patients. The multifactorial connection should now be considered bidirectional by nature, with each element of this system impacting the others without a clear sequential order. The pathogenesis of the combined pathology (T1DM+BA) is based on immune dysregulation with a cytokine imbalance (a reduction in the number and depletion of reserve capacities of T-reg cells, as well as a defect in the suppressive mechanism of IL-10). This results in the emergence or intensification of the inflammatory process, an imbalance in autoimmunity mechanisms, further disrupting immune homeostasis and leading to the development and progression of symptoms in both BA and T1DM.

Keywords: *children, bronchial asthma, type 1 diabetes mellitus*

ВВЕДЕНИЕ

Взаимосвязь между аутоиммунными и атопическими заболеваниями является предметом научного интереса и пристального внимания ученых всего мира, особенно в последние десятилетия в связи с повсеместным и неуклонным ростом количества пациентов не только с бронхиальной астмой (БА), но и сахарным диабетом 1-го типа (СД1) [1].

Бронхиальная астма — гетерогенное заболевание, проявляющееся различными фенотипами и характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов (свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель), которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [2]. БА занимает ведущее место среди хронических заболеваний органов дыхания у детей. При этом как в России, так и за рубежом отмечается не только увеличение детей, страдающих БА [2, 3], но и смещение дебюта заболевания на более ранний возраст (2–3 года жизни). И если во второй половине XX века заболеваемость была выше у детей, живущих в более благополучных странах, то в последнее время тенденция роста БА зарегистрирована и в развивающихся странах [4]. Как известно, патогенез БА достаточно сложен и связан с комплексным воздействием как *внутренних*: генетическая предрасположенность к атопии и гиперреактивности бронхиального дерева, пол, наличие ожирения, так и *внешних факторов*: пищевые, бытовые (клещи домашней пыли, тараканы); эпидермальные (аллергены животных); грибовые аллергены, пыльца растений и другие

аэрополлютанты (озон, диоксиды серы и азота, продукты сгорания дизельного топлива, табачный дым: активное и пассивное курение); инфекционные агенты (преимущественно респираторные вирусы); диета (повышенное потребление продуктов высокой степени обработки, увеличенное поступление омега-6 полиненасыщенной жирной кислоты и сниженное: антиоксидантов в виде фруктов и овощей и омега-3 полиненасыщенной жирной кислоты в составе жирных сортов рыбы); профессиональные вредности [2, 3, 5–7].

Параллельно с ростом аллергических заболеваний респираторного тракта в педиатрической популяции отмечается значительное увеличение аутоиммунных нарушений, основным из которых является сахарный диабет 1-го типа [1] — многофакторная хроническая патология, вызванная клеточно-опосредованным иммунным разрушением поджелудочной железы в результате сложного взаимодействия между генами и факторами внешней среды, при котором хронически протекающий инсулит приводит к Т-лимфоцитарной деструкции β -клеток с последующим развитием абсолютной инсулиновой недостаточности [8]. В большинстве стран, включая Россию, регистрируется нарастание заболеваемости СД1 в детском возрасте. Частота распространенности СД1 составляет 22,9 новых случаев в год на 100 000 детей в возрасте до 15 лет [9] и увеличивается приблизительно на 3–5% в год [10–12]. В метаанализе М. Mobasser и соавт. [13] показан не только неуклонный рост заболеваемости СД1 в последнее десятилетие во всем мире (частота СД1 составила 15 на 100 000 человек, а

распространенность — 9,5 на 10 000 человек), но и существование различий в заболеваемости СД1 у детей в разных географических регионах, а также в зависимости от этнического и расового распределения: очень высокая заболеваемость (больше или равна 20 на 100 000 в год) на Сардинии, в Финляндии, Швеции, Норвегии, Португалии, Великобритании, Канаде и Новой Зеландии и низкая (менее 5 на 100 000 в год) в Китае, Японии и Руанде [14]. При этом заболеваемость СД1 увеличивалась с возрастом, достигая пика у детей 10–14 лет [14].

Ученые всего мира отмечают, что в последние десятилетия регистрируется неуклонный рост количества пациентов с сочетанием atopических и аутоиммунных заболеваний, в том числе БА и СД1. Однако исследований, посвященных изучению патогенетических аспектов молекулярно-генетических и клеточно-рецепторных механизмов их развития и манифестации, особенностям дебюта клинического течения, взаимосвязи/взаимовлияния, коморбидности или антиморбидности сочетанной патологии, мало, но и они достаточно противоречивы — (от статистически значимого доказательства обратной ассоциации между аутоиммунным и одним или несколькими atopическими заболеваниями до подтверждения положительной связи между ними) [15–18].

Вместе с тем каждая попытка разобраться в данной ситуации поднимает все новые и новые вопросы, касающиеся взаимодействия/взаимосвязи/взаимовлияния аутоиммунных и atopических механизмов в генезе СД1 и БА, так как наличие двух таких серьезных хронических заболеваний у одного ребенка требует не только тщательного подбора терапии, но, например, направленных на предотвращение формирования осложнений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В связи с этим целью данного обзора явилась систематизация имеющихся в литературе данных, касающихся эпидемиологии, патогенеза, особенностей клинической картины и терапии пациентов, страдающих сочетанной патологией БА и СД1, в контексте коморбидности или самостоятельности/антиморбидности данных заболеваний.

ТН1/ТН2 ПАРАДИГМА

Хорошо известно, что БА и СД1 относятся к хроническим воспалительным заболеваниям. Но в основе патогенеза каждой нозологии лежит вовлечение противоположных ветвей адаптивной иммунной системы [15, 19], синтезирующих разные субпопуляции CD4+ клеток Т-хелперов 1-го и 2-го типов, опосредующих реакции клеточного иммунного ответа (Th1) протекающего по механизму хронического воспаления, либо реакции гуморального иммун-

ного ответа, связанного с выработкой антител (Th2). Главными цитокинами Th1-иммунного ответа, лежащего в основе аутоиммунной патологии, являются *провоспалительные*: интерферон- γ (IFN- γ), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-2 (IL-2), а Th2, опосредующего IgE-атопические заболевания (БА) — *противовоспалительные*: IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, а также трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) [15, 19–21]. Разница в секреции цитокинов между клетками Th1- и Th2-иммунного ответа приводит к функциональным различиям, поскольку Th1-клетки, продуцируя IFN- γ , активируют CD8+ Т-лимфоциты и макрофаги и способствуют клеточному иммунитету, а Th2-клетки стимулируют синтез IgM, IgG1 и IgE и активируют эозинофилы, способствуя развитию атопии через активацию синтеза IL-4 и IL-5 [22]. При этом IL-4 и IL-10 — эксклюзивные продукты Th2-иммунного ответа — ингибируют IL-2-опосредованные Th1-иммунные реакции и подавляют выработку провоспалительных цитокинов [23]. И поэтому учеными было высказано предположение, что Th1-цитокины играют непосредственную роль в патогенезе и прогрессировании СД1, в то время как Th2-цитокины должны обеспечивать защиту от Th1-опосредованного разрушения β -островковых клеток. По этой причине почти три десятилетия в научном мире существовала гипотеза, основанная на предположении, что заболевания, опосредуемые Th1- и Th2-иммунными ответами, должны быть взаимоисключающими, так как расширение Th1-клонов у лиц с СД1 должно приводить к сокращению Th2-клонов, предотвращая тем самым развитие atopических заболеваний и наоборот [24–30]. Следовательно, аутоиммунные (связанные с Th1-1) и аллергические (связанные с Th1-иммунным ответом) заболевания будут взаимоисключающими [29–32].

Эту концепцию подтверждают ряд сравнительных эпидемиологических исследований, которые показали, что у пациентов с СД1 частота встречаемости БА ниже, чем в группе контроля [33]. Одним из факторов, объясняющим отрицательную связь между сахарным диабетом 1-го типа и бронхиальной астмой, авторы считали повышение у пациентов с БА уровня глюкокортикостероидов, оказывающих противовоспалительное действие [34]. Следовательно, по мнению ученых, наличие СД1 снижает риск манифестации atopических заболеваний. Также ретроспективное когортное не сравнительное исследование, посвященное изучению частоты БА у 7230 детей с СД1, госпитализированных в Морозовскую городскую детскую клиническую больницу (МГДКБ) в период с 2003 по 2012 гг., показало, что встречаемость БА у пациентов с СД1 составила 0,86%, что существенно ниже популяционных данных и может быть косвенным подтверж-

дением Th1/Th2-концепции иммунопатогенеза СД1 и atopических заболеваний [35]. М.А. Toska и соавт. [36], оценивая функцию легких у 20 детей с сочетанием СД1 и аллергического ринита (АР) и у 59 детей группы сравнения, страдающих только АР, установили, что дети с АР имели значительное увеличение скорости форсированного выдоха (на 25 и 75% форсированной жизненной емкости легких) после бронходилатации по сравнению с группой детей с сочетанием СД1 и АР, что может свидетельствовать о возможной защитной роли СД1, ассоциированной с АР, в развитии БА. В метаанализе С.Р. Cardwell и соавт. [37] (25 исследований из Европы и Северной Америки) было описано снижение частоты БА у детей с СД1 (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,68–0,99; $p=0,04$), а в исследовании Н.О. Mirghani и соавт. [38] показана потенциальная защитная роль СД1 в отношении развития atopического дерматита (АД) (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,67–0,72). J.P. Krischer и соавт. [39] установили, что у детей с родственником I степени, страдающим СД1, появление островковых клеточных антител (ICA) в качестве первых аутоантител, связанных с сахарным диабетом 1-го типа, снижало последующий риск развития БА, АР, АД, а наличие аутоантител к инсулину (Anti-insulin IgG) или глутаматдекарбоксилазе (GADA): atopического дерматита [39]. Ряд исследований [29–32] также показали, что встречаемость БА и аллергических респираторных симптомов уменьшается у пациентов с СД1. Эта защита может распространяться на братьев и сестер пробандов, не страдающих СД1 [25]. Но, как считают авторы, это, во-первых, предполагает эффект, опосредованный общим генетическим фоном, а во-вторых, воздействием одних и тех же факторов окружающей среды во время беременности или в раннем возрасте [25].

Таким образом, на протяжении более двух десятилетий парадигма Th1/Th2 поддерживала теорию поляризации иммунной системы, согласно которой внутренние и внешние факторы, действуя вместе, инициируют либо Th1-иммунный ответ, который через высвобождение провоспалительных цитокинов (IFN- γ , IL-2, лимфотоксин- α и другие) вызывает активацию макрофагов, усиление клеточной цитотоксичности и так далее, либо Th2, который опосредуется противовоспалительными цитокинами (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 и др.) и приводит к активации эозинофилов, а также индукции образования антител, в том числе IgE. И тем самым определяется баланс между двумя различными воспалительными моделями [9].

«ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА» И ДРУГИЕ ФАКТОРЫ

Несмотря на большое количество научных работ и определенный успех в исследовании патогенеза

как СД1, так и БА, в настоящее время существуют противоречивые данные о взаимообусловленном течении этих заболеваний. Среди опубликованных работ имеются исследования как подтверждающие их взаимосвязь, так и указывающие на генетические, иммунологические и средовые факторы, способствующие антиморбидности патологий [41, 42]. Ретроспективное когортное исследование, проведенное с 1998 по 2011 гг. на основании данных Системы национального медицинского страхования Тайваня, включавшее 3545 детей в возрасте младше 8 лет (55,1% девочки и 26,5% мальчики) с СД1 и 14 180 пациентов контрольной группы, показало, что у детей с СД1 заболеваемость БА была на 47% выше (6,49 против 4,42 на 1000 человек соответственно), а скорректированный коэффициент риска (HR) составил 1,34 (95% ДИ [CI] $_{1/4}$ 1,11–1,62). При этом у пациентов с СД1, госпитализированных более двух раз в отделение неотложной и скорой медицинской помощи по поводу диабета, скорректированный риск (HR) развития БА был в 2 раза выше и составил 38,6 (95% ДИ 28,5–52,2) против 17,4 (95% ДИ 12,9–23,6). Следовательно, как считают авторы, дети с СД1 имели значительно более высокую заболеваемость бронхиальной астмой, чем в контрольной группе, а отсутствие компенсации СД1 повышало риск ее формирования [43].

М.Н. Black и соавт. [44], а также Y.T. Hsiao и соавт. [43], показав более высокую распространенность БА у подростков с СД1 (10,8%) по сравнению с общей популяцией (8,7%), установили, что молодые люди с СД1 и наибольшим количеством посещений неотложной помощи или частыми госпитализациями по поводу сахарного диабета 1-го типа характеризовались более высоким риском развития БА. S. Klamt и соавт. [45], равно как H. Villa-Nova и соавт. [46] продемонстрировали, что дети с СД1 чаще имели проявления аллергии, опосредованной IgE (аллергический ринит, крапивница и бронхиальная астма), а также сенсibilизацию к аллергенам по сравнению с контрольной группой без диабета, что, по данным J. Kero и соавт., может быть объяснено сосуществованием Th1 и Th2-зависимых патологий. Авторы выдвинули гипотезу об общем экологическом триггере для обоих заболеваний [47], который может влиять на восприимчивость пациентов к БА и СД1 [48].

В исследовании D. Strachan [49], P.I. Pfefferle и соавт. [50] установлено, что дети, живущие с несколькими старшими братьями и сестрами, особенно в одной спальне [51], или посещающие детские сады в возрасте до 1 года, имели низкий риск формирования аллергических заболеваний [50] и сахарного диабета 1-го типа [14], чем дети, посещающие детский сад в возрасте старше 2 лет, и дети из малодетных семей. Протективную роль в формировании

СД1 также играет жизнь ребенка на ферме вследствие раннего контакта с сельскохозяйственными животными [52].

По данным других авторов, улучшение условий жизни в развитых странах привело к снижению паразитарных инфекций, что может коррелировать с увеличением частоты иммуноопосредованных нарушений. При этом ряд исследователей указали на роль паразитарных инфекций в формировании аутоиммунной и атопической патологии у детей [53, 54] и продемонстрировали, что гельминты могут предотвратить развитие таких заболеваний, вызывая увеличение Th2-цитокинов и снижая секрецию цитокинов, связанных с Th1/Th17-иммунным ответом [55], т.к. способствуют синтезу слизи оболочки ЖКТ *Fasciola hepatica* (FhHDM) и *omega-1 S. mansoni* [56], которые являются молекулами защиты от гельминтов и, возможно, играют важную роль в борьбе с атопическими и аутоиммунными заболеваниями. Вследствие недостаточности исследований связь атопических и аутоиммунных заболеваний с наличием гельминтов в организме спорна.

К.Е. Fujimura и соавт. [57] установили, что состав кишечной микробиоты у младенцев первого месяца жизни имеет решающее значение для развития иммунной системы, поэтому любые изменения в этот период могут вызывать ее необратимые изменения. Так, микробиота у детей с высоким риском развития СД1 или БА характеризуется общими таксономическими особенностями: низкое биоразнообразие филумов [18, 58], более высокое соотношение *Bacteroides/Firmicutes*, относительное обилие *Clostridium* и относительный дефицит *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [18, 59]. В основе этого феномена, как считают многие авторы, может лежать повышенная продукция короткоцепочечных жирных кислот (SCFAs) бактериями (ацетат, бутират и пропионат), так как они участвуют в регуляции как врожденной, так и адаптивной иммунных систем с помощью рецептора, связанного с G-белком (GPR43) [60]. Так, ацетат уменьшает количество аутореактивных Т-клеток, бутират способствует дифференцировке и активации Treg клеток [61], а вместе они подавляют экспрессию генов класса I главного комплекса гистосовместимости (МНС) и стимулирующих белков на В-лимфоцитах, способствуют дифференцировке В-клеток в плазматические и клетки памяти, которые продуцируют специфические IgG и IgA [62]. При этом ацетат и пропионат повышают чувствительность к инсулину, а бутират поддерживает целостность кишечного эпителия [63]. Полученные данные были подтверждены в экспериментальном исследовании у мышей с диабетом без ожирения при использовании пищевой добавки с бутиратом и ацетатом, которые оказывали защитное действие,

снижая заболеваемость аутоиммунным диабетом или замедляя его начало [64]. Кроме того, мыши с дефектом продукции GPR43 или SCFAs демонстрировали более сильную воспалительную реакцию с высокой продукцией провоспалительных цитокинов после воздействия обычных аэроаллергенов [65]. Вместе с тем механизм толерантности поддерживается благодаря сложной сети взаимодействий между несколькими типами клеток (Т- и В-лимфоциты, DC и другие). При этом избыточная миграция DC может привести к их аномальной активации, дисбалансу иммунного ответа, который способствует возникновению аутоиммунных проявлений, инфекционных и аллергических заболеваний [66]. Само хроническое воспаление может индуцировать также образование неопитопов, которые избегают центральной толерантности и тем самым способствуют формированию аутоантигенов с массивной активацией аутореактивных Т-лимфоцитов [67]. При этом дисбиоз кишечника при наличии уменьшенного разнообразия микробиоты, характерный для многих хронических неинфекционных заболеваний, играет решающую роль в нарушении толерантности и лежит в основе генетической предрасположенности к развитию атопических и аутоиммунных состояний (*HLA-группы*, гены, кодирующие цитокины или их рецепторы) [68, 69].

В крупном общенациональном когортном исследовании среди финских детей в возрасте до 16 лет, родившихся в период с 1 января 1981 г. по 31 декабря 2008 г., проведенном Metsala и соавт. [70] и включающем тех, у кого к концу 2009 г. была диагностирована бронхиальная астма (n=81 473) или сахарный диабет 1-го типа (n=9541) (дети были идентифицированы из Центрального реестра лекарств, который ведет Управление социального страхования Финляндии), в качестве эталонной группы была выбрана 10% случайная выборка из каждой когорты исходного года рождения (n=171 138). Изучали связь между бронхиальной астмой и СД1 с использованием подхода моделирования нескольких состояний для оценки скорости перехода между здоровьем и болезнью с момента рождения. Отношения рисков (ОР) с 95% доверительными интервалами (ДИ) были рассчитаны для представления изменения скорости перехода между обоими болезненными состояниями. Авторы установили, что с поправкой на пол и десятилетие рождения предшествующий диагноз СД1 снижал риск последующего формирования БА на 18% (95% ДИ 0,69–0,98), а предшествующий диагноз БА увеличивал риск последующего формирования СД1 на 41% (95% ДИ 1,28–1,54). Эти результаты не могли быть объяснены наличием БА/СД1 у матери или факторами, связанными с родами. Авторы предположили, что связь между этими заболе-

ваниями более сложная, чем считалось ранее, а ее направленность может зависеть от последовательности появления заболеваний (СД1 у детей с БА или БА у детей с СД1) [70].

Также в когортное исследование A.I. Smew и соавт. [71], которые изучали двунаправленную связь между БА и СД1 и возможность общего риска этих заболеваний (путем исследования модели их семейной коагрегации) включен 1 347 901 ребенок (все дети родились с 1 января 2001 г. до 31 декабря 2013 г., а данные получены из нескольких национальных регистров Швеции) от одноплодной беременности. Случаи БА и СД1 определялись с использованием комбинации диагнозов и рецептов на лекарства: у 121 809 детей (9,5%) диагностирована БА, у 3812 детей (0,3%) — СД1, а у 494 детей — сочетание БА и СД1, что составило 0,4% всех случаев БА или 13% всех случаев СД1. Авторами отмечено наличие связи между бронхиальной астмой и сахарным диабетом 1-го типа (ОШ 1,15; 95% ДИ 1,05–1,27). При этом дети с БА имели повышенный риск развития СД1 в последующем (ОР 1,16; 95% ДИ 1,06–1,27), однако последующий риск развития БА существенно не различался среди детей с СД1 (ОР 0,92; 95% ДИ 0,75–1,12). Братья и сестры детей, страдающих БА, подвергались повышенному риску развития СД1 (ОШ 1,27; 95% ДИ 1,13–1,42) и наоборот. Результаты оставались положительными после контроля прямой связи одного заболевания с другим. Следовательно, полученные авторами данные позволяют предположить возможность сочетанного последовательного возникновения и коагрегации БА и СД1 у детей: их братьев и сестер и, кроме того, могут указывать на общие семейные факторы, способствующие коморбидности этих двух заболеваний [71]. Hyun D. Yun и соавт. [72], а также Zeng и соавт. [73] (в метаанализе) также установили, что БА связана с повышенным риском развития СД1 (ОР 2,11; 95% ДИ 1,43–3,13; $p < 0,001$ и ОШ 1,15; 95% ДИ 1,06–1,25 соответственно).

В метаанализе J. Xie и соавт. [74], который проводился в трех базах данных (PubMed, Embase и Web of Science) с момента их создания до 1 февраля 2021 г. изучалось наличие двунаправленной причинно-следственной связи между БА и СД1 на основании расчета объединенных отношений рисков (HR), отношения шансов (OR), 95% доверительного интервала, а также полногеномных исследований (FinnGen). Для оценки причинных эффектов использовали методы взвешенной обратной дисперсии (IVW), взвешенной медианы и метод MR-Egger. Для оценки устойчивости и горизонтальной плеiotропии были проведены регрессия MR-Egger и остаточная сумма MR-плеiotропии, а также тест выбросов. По данным метаанализа, детская бронхиальная астма была связана с повышенным риском развития СД1

(ОР 1,30; 95% ДИ 1,05–1,61; $p=0,014$), тогда как СД1 не был связан с риском развития БА (ОР 0,98; 95% ДИ 0,64–1,51; $p=0,941$; ОШ 0,84; 95% ДИ 0,65–1,08; $p=0,168$). Дисперсионный анализ показал повышенный генетический риск СД1 у детей с БА (ОШ 1,308; 95% ДИ 1,030–1,661; $p=0,028$). Анализ с использованием метода IVW не выявил связи между СД1 и генетическим риском развития астмы (ОШ 1,027; 95% ДИ 0,970–1,089; $p=0,358$). На основании проведенных исследований авторы сделали вывод: детская бронхиальная астма является фактором риска развития СД. Нет эпидемиологических или генетических доказательств связи СД1 с заболеваемостью БА [74].

P. Fsadni и соавт. [75], сравнивая зарегистрированную заболеваемость СД1 с распространенностью атопических заболеваний, обнаружили, что СД1 имеет положительную корреляцию как с рецидивирующими хрипами, так и с АД. A L.C. Stene и соавт. [48], анализируя эпидемиологические данные, показали сильную положительную связь между СД1 и БА и предположили наличие общих факторов окружающей среды, которые могут влиять на предрасположенность к обоим заболеваниям. При этом в многоцентровом исследовании «случай-контроль» EURODIAB Study 2 Study Group у детей была доказана отрицательная связь СД1 с АД, БА и риноконъюнктивитом соответственно [76].

В исследовании J. Wahlberg и соавт. [77], включающем 7208 шведских детей, показано существование связи между наличием свистящих хрипов на первом году жизни, ассоциированных с БА, и последующим появлением аутоантител к GADA и антител к тирозинфосфатазе β -клеток поджелудочной железы (IA-2A) в возрасте 2,5 лет. Кроме того, авторы установили, что аллергическая сыпь в нескольких местах, рецидивирующая не менее трех раз в течение 12 месяцев, а также симптомы, связанные с сенсibilизацией к аллергенам животных, ассоциировались с риском появления IA-2A, а пищевая аллергия на яйцо, коровье молоко, рыбу, орехи/миндаль (моновалентная или в сочетании): GADA и IA-2A. Исследователи пришли к выводу, что аллергические симптомы у детей раннего возраста ассоциированы с появлением аутоантител, связанных с формированием СД1 в первые годы жизни, что также подтверждает связь данных заболеваний [77].

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА

Проведенные генетические исследования показали, что имеются гены, участвующие в развитии как БА, так и СД1 (CTLA-4 (lymphocyte-associated protein 4, лимфоцит-ассоциированный протеин 4) и HLA-DQB1 0201/DQB1 0302). При этом N. Taleb и соавт. [30] установили связь, однако статистически не значимую, между аллелем G в 49-м (A/G) нуклеотиде гена CTLA-4 и усилением астматических симпто-

мов, а также более высоким риском развития СД1 [30, 78]. По мнению авторов, полиморфизмы *CTLA-4* могут представлять собой общий генетический риск для обоих заболеваний [79]. Исследование аллелей *HLA-DQB1* показало более высокую частоту *HLA-DQB1* 0201 у астматиков и более высокую частоту *HLA-DQB1* 0301 у здоровых людей [80]. В то же время носители *HLA-DQB1* 0201 и страдающие СД1 характеризовались значительно меньшим количеством астматических симптомов по сравнению с пациентами с сахарным диабетом 1-го типа, но не являющихся носителями аллеля *HLA-DQB1* 0201. Кроме того, у пациентов с носительством *HLA-DQB1* 0302 отмечалась тенденция к более высокому риску развития симптомов БА [30]. По мнению J.C. Barrett и соавт. [81], минорный аллель Т двух SNP (однонуклеотидные полиморфизмы) в *HLA-DQB1* (rs9273349 и rs1063355) по-видимому, может обеспечивать защиту как от БА, так и от СД1. Кроме того, генетический анализ TLR2 (толл-подобный рецептор 2) показал, что аллель Т в SNP rs3804100 является аллелем предрасположенности как к БА, так и к СД1, а аллель С — защитным для обоих заболеваний [82].

M.F. Moffatt и соавт. [83] в ходе полногеномного исследования выявили 9 регионов с 10 SNP, связанных с астмой, среди которых регион *ORLMD3/GSDMB* был единственным регионом HLA антигенов, общим как для бронхиальной астмы, начавшейся в детстве, так и СД1 [81, 83]. Было также обнаружено, что SNP rs2305480 и rs3894194, наиболее ассоциированные с атопией в регионе *ORLMD3/GSDMB*, были связаны с СД1 [83]. M.T. Heinonen и соавт. [84] при проведении популяционных ассоциативных исследований по диабету и астме/аллергической сенсibilизации оценивали роль полиморфизмов *GIMAP4* и *GIMAP5* (GTPase of the immunity-associated protein, GTPase иммуноассоциированного протеина) и установили, что SNP *GIMAP5* (rs6965571) имел прямую связь с повышенным риском как астмы, так и аллергической сенсibilизации, но обратную — с СД1, а SNP *GIMAP4* (rs13222905) только с БА и аллергической сенсibilизацией. В то же время в работе Das Sudipta и соавт. [85] показано, что хромосома 17q21 содержит кластер генов, включая *ORMDL3* и *GSDMB*, которые тесно связаны как с БА, так и с СД1 типа: *ORMDL3* локализован в эндоплазматическом ретикулуме и регулирует сфинголипиды, металлопротеиназы, гены ремоделирования и хемокины, а также *IL-6*, а *GSDMB* является одним из четырех членов семейства *GSDM* (*GSDMA*, *GSDMB*, *GSDMC* и *GSDMD*) и отвечает за экспрессию TGF- β 1, который участвует в патогенезе БА. При этом в исследовании, включающем 150 детей с СД1 и 158 с БА, авторами не было выявлено различий в полиморфизме генов *IL-12R1* и *IL-12R2* в обеих группах больных по сравнению со здоровыми [1].

КОНЦЕПЦИЯ

«ИММУННОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ»

Исследования, проведенные еще в конце XX и начале XXI века, показали, что в формировании СД1 участвуют цитокины как Th1-, так и Th2-иммунного ответа, которые активно взаимодействуют при разрушении β -островковых клеток. При этом морфология поражения поджелудочной железы различна [86]. При этом Th1-поражения поджелудочной железы при СД1 включают фокальный ограниченный инсулит, состоящий в основном из CD8+ и CD4+ Т-клеток. А β -островковые клетки погибают в результате апоптоза, сохраняя окружающую экзокринную ткань. Th2-поражения состоят в основном из эозинофилов, макрофагов и фибробластов. А β -островки погибают в результате некроза. При этом происходит накопление фибробластов, образование обширного внеклеточного матрикса и жировой ткани, что приводит к некрозу тканей. Кроме того, инфильтрирующие островки Лангерганса макрофаги могут выделять провоспалительные цитокины IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , а также различные хемокины, которые способствуют миграции дендритных клеток, макрофагов и Т-лимфоцитов [56, 80, 87], что часто сочетается с повышенным содержанием в плазме крови у пациентов с СД1 IL-2 [80] и его циркулирующего рецептора (CD25) [56]. Кинетика разрушения β -клеток также различается в зависимости от цитокинов Th1/Th2-иммунного ответа: Th1-поражение происходит быстрее и агрессивнее и сохраняется в течение более длительного времени по сравнению с Th2-поражением [22]. Следовательно, Th2-лимфоциты и их медиаторы также активно участвуют в патогенезе СД1 посредством облегчения инфильтрации мононуклеарными клетками поджелудочной железы и ускорения разрушения β -островковых клеток, что позволило предположить, что СД1 является Th1 + Th2-опосредованным заболеванием [86, 88], а прогрессирование СД1 от инсулита (инфильтрации мононуклеарными клетками поджелудочной железы) до явной гипергликемии находится под контролем Th1 и Th2-иммунного ответа, а также их соответствующих цитокинов [22].

Проведенные исследования на моделях животных, а также у лиц с СД1 подтверждают прямую роль Th1-лимфоцитов и продуцируемых ими цитокинов в патогенезе и прогрессировании заболевания: разрушении β -клеток в результате Th1-индуцированного инсулита: IFN- γ и другие цитокины оказывают свое действие преимущественно на уровне активации макрофагов и CD8+ Т-лимфоцитов, усиливая инфильтрацию β -клеток и тем самым ускоряя их разрушение за счет высвобождения преформированных и синтезированных *de novo* цитокинов/хемокинов и других медиаторов

(оксид азота, кислородные радикалы, серинэстеразы...) [89]. Кроме того, цитокины Th1-иммунного ответа могут индуцировать активацию и экспансию аутореактивных Т-клеток, а также подавлять продукцию растворимых антагонистов цитокинов, включая антагонист рецептора IL-1, что, в свою очередь, усиливая разрушения β -клеток, может приводить к стимуляции продукции IL-1 макрофагами и значительному увеличению экспрессии IL-2 и других цитокинов Th1 [22]. Вместе с тем преобладание цитокинов Th1 в инфильтратах β -островковых клеток у самок, а не самцов мышей NOD (с генетически предопределенным формированием СД1) было описано как основной предрасполагающий фактор для развития анти- β -клеточного иммунитета и последующего формирования диабета у самок, но не у самцов [22]. Следовательно, авторы предположили, что СД1 можно устранить либо путем индукции экспрессии цитокинов Th2-иммунного ответа, либо лечения пациентов с СД1 препаратами на их основе (IL-4 и IL-10).

Исследования последних лет все чаще показывают возможность существования общих патогенетических путей в формировании БА и СД1, в основе которых может лежать *иммунная дисрегуляция* [9, 90]. Так, при оценке иммунологического ответа у детей с аутоиммунными/атопическими заболеваниями было показано, что стимулированные липополисахаридом (ЛПС) *in vitro* мононуклеары периферической крови экспрессируют уникальный паттерн цитокинов с комбинацией активности как Th1, так и Th2-иммунного ответа. Более высокие уровни IL-12 и IL-18 в сыворотке были обнаружены у детей с сочетанием БА и СД1 по сравнению с контрольной группой. При этом уровни IL-12 были ниже у пациентов с обоими заболеваниями по сравнению с детьми только с одним [91, 92]. Авторы считают, что в основе данного феномена лежит истощение мононуклеаров, которые не могут увеличивать продукцию IL-12. Соотношение IL-18/IL-12 в сыворотке крови *in vivo* также было значительно выше у детей с сочетанием БА и СД1 по сравнению с пациентами, страдающими только бронхиальной астмой [91]. При этом IL-18 — ключевой провоспалительный цитокин, продуцируемый дендритными клетками (DC), Т- и В-лимфоцитами, а также макрофагами. Является плеiotропным и взаимодействует с различными клетками. Его повышение ассоциируется с обострением бронхиальной астмы [93]. IL-12 также продуцируется DC, В-клетками и макрофагами, но основными клеточными мишенями являются Т-лимфоциты и NK-клетки [87]. В патогенезе СД1 IL-12 и IL-18 могут усиливать цитотоксическую активность Т-лимфоцитов и NK-клеток, что ведет к нарушению *иммунорегуляции* через изменение активности Т-рег клеток [94].

ГИПОТЕЗА О РОЛИ Т-REG КЛЕТОК

Многообещающей гипотезой в изучении патогенеза СД1+БА может быть гипотеза о чрезмерной стимуляции Т-рег клеток: у пациентов с СД1 и аллергией наблюдаются более высокие уровни воспалительных цитокинов по сравнению с детьми только с одним заболеванием. При этом высокие уровни цитокинов сохраняются, несмотря на гиперсекрецию противовоспалительного IL-10, что предполагает функциональное истощение Т-рег клеток [9, 95].

Известно, что Т-рег, экспрессирующие белок РЗ, идентифицированный как транскрипционный фактор, необходимый для развития и их функционирования (forkhead box, FOXP3), поддерживают иммунный гомеостаз и предотвращают аутоиммунитет, играя важную роль как в обеспечении *иммунной толерантности к собственным тканям* [96], регулировании взаимодействия хозяина и комменсальной микрофлоры, так и восстановления тканей. Их дефицит и/или дисфункция запускают аутоиммунные реакции и воспаление [97]. Иммуносупрессия, опосредуемая Т-рег клетками, может обеспечиваться контактно-зависимыми супрессорными механизмами, ингибирующими рецепторами (CTLA-4, LAG3, галектин-1) или посредством перфорина и гранзима В-зависимого цитотоксического уничтожения клеток-мишеней [98]. Кроме того, Т-рег клетки могут опосредовать контактно-независимую супрессию, действуя через IL-2 (связанный с Т-рег клетками CD25) либо продуцируя ингибирующие цитокины, такие как IL-10, TGF- β , IL-35 [99]. Помимо общей супрессивной активности, Т-рег клетки могут дополнительно дифференцироваться на периферии и специфически контролировать иммунные ответы Th1-, Th2-, Th17- или Т-фолликулярных хелперов (Tfh), приобретая программу транскрипции специфических эффекторных клеток, которые они подавляют (T-bet, IRF4, STAT3 или Bcl-6 соответственно) [100].

Т-рег клетки поддерживают сбалансированный адаптивный иммунный ответ, защищая ткани как напрямую путем их восстановления посредством продукции амфирегулина, так и косвенно, ограничивая повреждение тканей за счет подавления воспалительной реакции [97]. Также Т-рег клетки защищают от аллергических заболеваний, отторжения трансплантата, атеросклероза, контролируют метаболические нарушения в организме [101]. Врожденные генетические дефекты, влияющие на количество и/или функцию Т-рег клеток, нарушают иммунный гомеостаз, смещая баланс в сторону аутоиммунитета, лимфопролиферации, аллергической дисрегуляции и продолжающейся лимфоцитарной инфильтрации различных органов, в том числе и поджелудочной железы, следствием чего становится прогрессирование заболевания. При

этом спектр проявлений дефекта T-reg клеток может варьировать от легких аллергических или аутоиммунных заболеваний до летальных нарушений иммунной регуляции. Так, мутация IL-2R α /STAT5b и CTLA4/LRBA нарушает гомеостаз сигнального пути IL-2R-STAT5 и, соответственно, функцию T-reg клеток. Как известно, рецептор IL-2 состоит из трех субъединиц: α (CD25), β (CD122) и γ (CD132), из которых CD25 связывает IL-2 и конститутивно экспрессируется в большом количестве T-reg клетками. При его дефиците нарушается супрессорная функция и метаболическая активность последних за счет дефектной продукции ими IL-10, а также неспособности связывать и/или снижения чувствительности CD25-дефицитных T-reg клеток к IL-2 [102]. Это приводит к развитию как аутоиммунных нарушений (алопеция, сахарный диабет, тиреоидит, аутоиммунная гемолитическая анемия и др.): хронической экземы, энтеропатии, лимфопролиферации, так и иммунодефицита с рецидивирующими инфекциями, вызванными в основном герпес-вирусами [103–105].

Установлено также, что у детей с сочетанием БА и СД1 отмечается повышение спонтанной продукции *INF- γ* , *TNF- α* и IL-10 мононуклеарами периферической крови (по сравнению с контрольной группой и пациентами с наличием только одного заболевания) [92]. При этом хорошо известно, что IL-10 действует непосредственно на Th2-клетки, а его особая функция заключается в предотвращении чрезмерной воспалительной реакции, ингибировании активности Th2-иммунного ответа и Th17-опосредованных реакций [106, 107]. Сохранение высоких уровней провоспалительных цитокинов, несмотря на гиперсекрецию противовоспалительного (IL-10) у пациентов с сочетанием СД1 и БА [108] может свидетельствовать о дефиците регуляторных механизмов воспалительного ответа, его истощении и невозможности T-reg клеток дополнительно увеличивать выработку цитокинов [92]. Этот паттерн, характеризующийся «истощением» T-reg клеток, также может быть вызван дефектом ингибирования TCD4+, IL-10, полиморфизмом генов *HLA* и дефектами CTLA-4 в сочетании с триггерами окружающей среды. Следовательно, дефект подавляющего механизма IL-10 у пациентов с сочетанием СД1+БА может способствовать развитию/прогрессированию как atopических, так и аутоиммунных заболеваний [109].

Ряд авторов показали, что у пациентов с сочетанием СД1+БА T-reg и Th-17 могут дифференцироваться независимо от Th1 и Th2-клеток [110, 111]. В то же время экспериментальные исследования с использованием лабораторных животных установили, что у мышей модели NOD может отмечаться усиление Th2-опосредованных реакций и развитие

экспериментальной аллергической астмы через активацию CD1d-зависимых NK-клеток, следствием чего является эозинофилия в крови и развитие аллергического воспаления. Это свидетельствует о том, что аутоиммунный СД1 через активацию соответствующих цитокинов может усиливать Th2-опосредованный иммунный ответ, лежащий в основе развития БА [112]. У мышей с нокаутом гена, кодирующего молекулу IL-4, могут нарушаться и цитотоксические реакции, опосредуемые Th1-лимфоцитами. Вместе с тем нокаут гена *INF- γ* у мышей линии NOD не предотвращает возникновения диабета [116, 113]. Кроме того, ряд исследований выявили особую популяцию лимфоидных клеток ILC (Helper innate), играющих фундаментальную роль в раннем иммунном ответе. Таким образом ILC2 участвуют в аллергических реакциях, активируя Th2-ответ, что способствует увеличению количества T-reg клеток, продуцирующих IL-10, а IL-С1, инициирующий синтез *INF- γ* , по-видимому, играет ключевую роль в патогенезе воспаления при аутоиммунных заболеваниях, включая СД1 [9].

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАНИЯ СД1+БА НА КОНТРОЛЬ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В проспективном многоцентровом наблюдательном когортном исследовании Т. Hörtenhuber и соавт. [114], основанном на регистре DPV (немецко-австрийская инициатива — Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation) и включавшем 51 926 пациентов с СД1 младше 20 лет, изучалась распространенность БА у молодых пациентов с СД1 в Австрии и Германии, а также ее влияние на их метаболический контроль. Среди всех включенных в исследование пациентов сочетание СД1 и БА имели 1755 (3,4%). При этом такие пациенты чаще относились к мужскому полу (61% против 52%, $p < 0,01$) и имели сниженный показатель стандартного отклонения роста (SDS) ($-0,002 \pm 1,04$ против $0,085 \pm 1,02$, $p < 0,01$), а также повышенный индекс массы тела (ИМТ) — SDS ($0,31 \pm 0,89$ против $0,28 \pm 0,89$, $p = 0,04$). При этом авторы продемонстрировали, что пациенты с сочетанием СД1+БА требовали для контроля СД1 более высоких доз инсулина ($0,88 \pm 0,3$ против $0,84 \pm 0,3$ ЕД/кг, $p < 0,01$ соответственно), а также испытывали более тяжелую гипогликемию ($4,5$ [4,2; 4,8] против $3,2$ [3,2; 3,3] событий/100 человек в год, $p < 0,01$). Уровень гликозилированного гемоглобина A1c (HbA1c) у пациентов с СД1 не различался между больными с БА и без нее. Однако различия были выявлены в зависимости от получаемой пациентами с БА терапии (кортикостероиды против антагонистов лейкотриеновых рецепторов, кортикостероиды против симпатомиметиков). Так, у лиц, принимавших симпатомиметики, были более высокие результаты значения HbA1c по сравне-

нию с группой, принимавшей другие препараты. Авторы предположили противовоспалительный эффект противоастматического лечения, подчеркнув сложную взаимосвязь между функцией легких, индексом массы тела и гликемическим контролем у детей с СД1. Высокая потребность в инсулине, по их мнению, может быть объяснена дополнительным стрессом, меньшей физической активностью и, следовательно, несколько более высокой резистентностью к инсулину, вызванной воспалением, которое может быть связано как с БА, так и/или лекарственными препаратами, прежде всего ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) и β_2 -агонистами. Вместе с тем не было обнаружено влияния лекарств от астмы на метаболический контроль СД1 или индекс массы тела [114]. По мнению J. Metsälä и соавт. [115], использование некоторых антиастматических препаратов (ИГКС, β_2 -агонисты) может быть потенциально связано с риском развития СД1, относительной рефрактерностью пациентов с СД1 к БА в связи с повышением у них уровня глюкокортикостероидов, оказывающих противовоспалительное действие [34].

В исследовании F. Ahmadizar и соавт. [116], основанном на Голландской системе регистрации пациентов PHARMO и включавшем детей и подростков в возрасте до 19 лет, которые получили как минимум 2 назначения инсулина в период с 1999 по 2009 год (основная группа, $n=915$), изучалось использование лекарств от астмы и возникновение обострений БА в течение 5 лет до и после начала СД1 (контрольная группа — 3590 пациентов того же возраста и пола). Как показал проведенный анализ, 5-летняя распространенность использования лекарств от астмы среди пациентов с СД1 после его дебюта была значительно выше, чем в контрольной группе (23,2% против 18,3% соответственно). Статистически значимой разницы между группами в использовании конкретных лекарств от астмы не наблюдалось, за исключением м-холинолитиков короткого действия, которые значительно чаще использовались в группе детей с сочетанием СД1+БА по сравнению с контрольной группой (5,5 и 0,62% соответственно). Следовательно, как считают авторы, СД1 связан со статистически значимо более высоким применением противоастматических препаратов после начала сахарного диабета 1-го типа, особенно в первый год после дебюта заболевания [116]. При этом у детей с СД1 и пролеченной БА отмечалось значительно меньше эпизодов гипогликемии и лучший гликемический контроль по сравнению с детьми только с СД1. Возможно, считают авторы, препараты, используемые для лечения БА, в частности, β_2 -агонисты, обладают терапевтическим потенциалом в отношении уменьшения гипогликемии и содействуют улучшению гликемического контроля [116].

Авторами были собраны данные о 226 детях, из которых 27 (12%) лечились от БА. Только 11 (из 27) детей принимали назначенные им ингаляционные глюкокортикостероиды. Но все дети принимали β_2 -агонисты не реже одного раза в неделю. При этом частота гипогликемии у детей с СД1 и пролеченной БА снизилась на 20%. Из детей с СД1 и пролеченной БА 52% сообщили об эпизоде гипогликемии в предыдущие три месяца по сравнению с 72% детей, у которых был только сахарный диабет 1-го типа. Не было различий в доле детей, страдающих ночной или тяжелой гипогликемией. Хотя и незначительно, но у детей с сочетанием БА+СД1 был лучший общий контроль по сравнению с детьми только с СД1 (HbA1c — 8,8%, HbA1c — 9,3% соответственно). T.D. Wu и соавт. [117], M.H. Black и соавт. [44] также выявили корреляцию между СД1 и БА, продемонстрировав более высокий уровень бронхиальной астмы у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа, а также установили связь между сопутствующей БА и плохим гликемическим контролем у пациентов с СД1 (HbA1c: астма + СД1: $7,77 \pm 0,26\%$ ($61,4 \pm 2,0$ ммоль/моль) против только СД1: $7,49 \pm 0,2\%$ ($58,4 \pm 1,5$ ммоль/моль), $p=0,034$), уровнем HbA1c и обострением БА у пациентов, особенно если БА не лечилась, т.е. пациент не получал базисной терапии [44]. Аналогичные данные о более высокой распространенности БА у детей с СД1 и плохим гликемическим контролем, влияющим на течение БА, были показаны в исследовании Y.T. Hsiao и соавт. [43] и H. Villa-Nova и соавт. [46]. В работе G. Yang и соавт. [78] также сообщалось об отрицательной связи между HbA1c и обострением БА у 47 606 взрослых пациентов в Великобритании. Было также установлено, что, возможно, эти два заболевания могут влиять на скорость достижения контроля друг друга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, современные эпидемиологические исследования показывают, что связь между сахарным диабетом 1-го типа и бронхиальной астмой намного глубже и сложнее, чем существовавшая парадигма Th1/Th2, а аллергические и аутоиммунные заболевания являются коморбидной патологией, тесно взаимосвязаны, оказывают влияние на дебют, последовательность возникновения клинических симптомов, характер контроля и особенность терапии друг друга. Научные данные свидетельствуют о существовании общей сложной полигенной основы формирования СД1 и БА. При этом, возможно, именно генетические различия, полученные при изучении пациентов с сочетанием БА+СД1, могут иметь решающее значение во взаимоотношениях сахарного диабета 1-го типа и бронхиальной астмы. Но исследования в этом направлении также должны быть продолжены.

Современное представление о потенциальных патогенетических и иммунологических триггерах, играющих решающую роль в дебюте, течении и терапии сочетания БА+СД1, можно представить в виде тройственного взаимоотношения *генетических факторов окружающей среды и уникального цитокинового профиля* у данных пациентов. Многофакторную связь в настоящее время следует рассматривать как двунаправленную по своей природе, учитывая, что каждый элемент этой системы влияет на другие без четкого последовательного порядка возникновения. При этом в основе патогенеза сочетанной патологии (СД1+БА) лежит *иммунная дисрегуляция с цитокиновым дисбалансом* (снижение количества и истощение резервных возможностей T-reg клеток, а также дефект подавляющего механизма IL-10) следствием чего является появление/усиление воспалительного процесса, разбалансировка механизмов аутоиммунитета, что сопровождается еще большим нарушением иммунного гомеостаза и формированием/прогрессированием симптомов как БА, так и СД1.

Именно поэтому врачи клинической практики должны знать о возможном сосуществовании аутоиммунных и атопических/аллергических заболеваний (БА+СД1), их сложном взаимном влиянии на дебют друг друга, общих патогенетических механизмах временной связи, влиянии на течение и характер контроля, а также особенностях терапии для улучшения ведения пациентов, повышения их качества жизни и формирования благоприятного прогноза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chiara Mameli, Michele Ghezzi, Alessandra Mari, Giulia Cammi, Maddalena Macedoni, Francesca Chiara Redaelli, Valeria Calcaterra, Gianvincenzo Zuccotti, Enza D'Auria. The Diabetic Lung: Insights into Pulmonary Changes in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Metabolites*. 2021;11(2):69. DOI: 10.3390/metabo11020069.
2. Бронхиальная астма. Версия: Клинические рекомендации РФ. 2021.
3. Global Initiative for Asthma (GINA) Strategy. 2021.
4. Shyamali C. Dharmage, Jennifer L. Perret, Adnan Custovic. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr*. 2019;7:246. DOI: 10.3389/fped.2019.00246.
5. Wu Z., Wang L., Tang Y., Sun X. Parasite-Derived Proteins for the Treatment of Allergies and Autoimmune Diseases. *Front. Microbiol*. 2017.
6. Castagnoli R., Licari A., Manti S., Chiappini E., Marseglia G.L. Type-2 inflammatory mediators as targets for precision medicine in children. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2020;31:17–19.
7. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020. Available online: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf.
8. Сахарный диабет 1 типа у детей. Клинические рекомендации. 2022.
9. Enza D. Auria, Martina Minutoli, Alessandra Colombo, Marco Ugo Andrea Sartorio, Fiammetta Zunica, Gianvincenzo Zuccotti, Vassilios Lougaris. Allergy and autoimmunity in children: non-mutually exclusive diseases. A narrative review *Front Pediatr*. 2023;11:1239365. DOI: 10.3389/fped.2023.1239365.
10. Ziqi Tao, Aimin Shi, Jing Zhao. Epidemiological Perspectives of Diabetes. *Cell Biochem Biophys*. 2015;73(1):181–5. DOI: 10.1007/s12013-015-0598-4.
11. Irina Kononenko, Olga M. Smirnova, Aleksandr Y. Mayorov, Marina Shestakova. Classification of diabetes. World Health Organization 2019. What's new? *Diabetes Mellitus*. 2020;23(4):329–339. DOI: 10.14341/DM12405.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Лаптев Д.Н., Андрианова Е.А., Ширяева Т.Ю. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013–2016 гг. *Сахарный диабет*. 2017;20(6):392–402.
13. Mobasser M., Shirmohammadi M., Amiri T., Vahed N., Fard H.H., Ghojatzadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: A systematic review and meta-analysis. *Heal. Promot. Perspect*. 2020;10:98–115. DOI: 10.34172/hpp.2020.18.

14. Xia Y., Xie Z., Huang G., Zhou Z. Incidence and trend of type 1 diabetes and the underlying environmental determinants. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 2019;35:e3075. DOI:10.1002/dmrr.3075.
15. Sgrazutti L., Sansone F., Attanasi M., Di Pillo S., Chiarelli F. Coaggregation of Asthma and Type 1 Diabetes in Children: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5757. DOI: 10.3390/ijms22115757.
16. Klamt S., Vogel M., Kapellen T.M., Hiemisch A., Prenzel F., Zachariae S., Ceglarek U., Thiery J., Kiess W. Association between IgE-mediated allergies and diabetes mellitus type 1 in children and adolescents. *Pediatr. Diabetes.* 2015;16:493–503.
17. Tianshi David Wu, Emily P. Brigham, Corinne A. Keet, Todd T. Brown, Nadia N. Hansel, Meredith C. McCormack. Association between pre-diabetes & diabetes and asthma exacerbations in a claims-based obese asthma cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1868–1873.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.029.
18. Knip M., Honkanen J. Modulation of Type 1 Diabetes Risk by the Intestinal Microbiome. *Curr Diab Rep.* 2017;17(11):105. DOI: 10.1007/s11892-017-0933-9.
19. Manali Mukherjee, Parameswaran Nair. Autoimmune Responses in Severe Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(5):428–447. DOI: 10.4168/aaair.2018.10.5.428.
20. Овсянников Д., Петрайкина Е., Халед М., Застрожин М., Карасев А., Бузина Н. Эпидемиология и иммунопатогенез бронхиальной астмы у детей и подростков с сахарным диабетом типа 1. *Врач.* 2014;25(2):53–55.
21. Kidd P. Th1/Th2 Balance: Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Altern Med Rev.* 2003;8(3):223–46.
22. Azar S.T., Tamim H., Beyhum H.N., Habbal M.Z., Al-mawi W.Y. Type I (insulin- dependent) diabetes is a Th1-and Th2-mediated autoimmune disease. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1999;6(3):306–10. DOI: 10.1128/CDLI.6.3.306-310.
23. Tanaka T., Hu-Li J., Seder R. A., Groth B., Paul W.E. Interleukin 4 suppresses interleukin 2 and interferon- γ production by naive T cells stimulated by accessory cell-dependent receptor engagement. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90:5914–5918.
24. Kero J., Gissler M., Hemminki E., Isolauri E. Could TH1 and TH2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: A register study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001;108:781–783.
25. Rabin R.L., Levinson A.I. The nexus between atopic disease and autoimmunity: a review of the epidemiological and mechanistic literature. *Clin Exp Immunol* 2008;153:19–30.
26. Marianna Rachmiel, Olga Bloch, Tzvi Bistrizter, Naomi Weintrob, Regina Ofan, Nira Koren-Morag, Micha J Rapoport TH1/TH2 cytokine balance in patient with both type 1 diabetes mellitus and asthma *Cytokine.* 2006;34(3-4):170–6. DOI: 10.1016/j.cyto.2006.04.012.
27. Patterson C.C., Gyürüs E., Rosenbauer J., Cinek O., Neu A., Schober E., Parslow R.C., Joner G., Svensson J., Castell C., Bingley P.J., Schoenle E., Jarosz-Chobot P., Urbonaitė B., Rothe U., Krzysnik C., Ionescu-Tirgoviste C., Weets I., Kocova M., Stipančic G., Samardžic M., de Beaufort C.E., Green A., Dahlquist G.G., Soltész G. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia.* 2012;55(8):2142–7. DOI: 10.1007/s00125-012-2571-8.
28. Meerwaldt R., Odink R.J., Landaeta R., Aarts F., Brunekreef B., Gerritsen J., Van Aalderen W.M.C., Hoekstra M.O. A lower prevalence of atopy symptoms in children with type 1 diabetes mellitus. *Clin. Exp. Allergy.* 2002.
29. Mattila P.S., Tarkkanen J., Saxen H., Pitkaniemi J., Karvonen M., Tuomilehto J. Predisposition to atopic symptoms to inhaled antigens may protect from childhood type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:865–868.
30. Taleb N., Bou Khalil P., Zantout M.S., Zalloua P., Azar S.T. Prevalence of asthmatic symptoms in Lebanese patients with type 1 diabetes and their unaffected siblings compared to age-matched controls. *Acta Diabetol.* 2010;47(Suppl 1):13–8. DOI: 10.1007/s00592-009-0108-5.
31. Patterson C.C., Dahlquist G.G., Gyürüs E., Green A., Soltész G., Schober E., Waldhoer T., Weets I., Rooman R., Gorus F. et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20. A multicentre prospective registration study. *Lancet.* 2009;373:2027–2033. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60568-7.
32. Meerwaldt R., Odink R.J., Landaeta R., Aarts F., Brunekreef B., Gerritsen J., Van Aalderen W.M.C., Hoekstra M.O. A lower prevalence of atopy symptoms in children with type 1 diabetes mellitus. *Clin. Exp. Allergy.* 2002;32:254–255. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2002.01311.x.
33. Овсянников Д.Ю., Халед М., Петрайкина Е.Е. Бронхиальная астма и сахарный диабет у детей: сложные взаимоотношения. *Педиатрия.* 2013; 92(3):121–6.
34. Carvalho V., Barreto E., Cordeiro R. et al. Mast cell changes in experimental diabetes: focus on attenuation of allergic events. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.* 2005;100(1):121–5.
35. Кузьменко Л., Оболадзе Т., Халед М., Рыбкина И., Гаряева И., Парсегова Т., Петрайкина Е. Астматический статус у подростка с сахарным диабе-

- том типа 1: клинико-морфологические параллели. *Врач*. 2015;2:78–80.
36. Maria Angela Tosca, Michela Silòvestri, Giuseppe D'Annunzio, Renata Lorini, Giovanni Arturo Rossi, Giorgio Ciprandi. May T1 diabetes mellitus protect from asthma? *Allergol. Immunopathol.* 2013;41(5):288–91. DOI: 10.1016/j.aller.2012.10.009.
 37. Cardwell C.R., Shields M.D., Carson D.J., Patterson C.C. A meta-analysis of the association between childhood type 1 diabetes and atopic disease. *Diabetes Care*. 2003;26(9):2568–74. DOI: 0.2337/diacare.26.9.2568.
 38. Mirghani H.O., Alhazmi K., Alghamdi S., Alraddadi M. The Cross-Talk between Atopic Dermatitis and Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Cureus*. 2021;13(3):e13750. DOI: 10.7759/cureus.13750.
 39. Krischer J.P., Cuthbertson D., Couluris M., Knip M., Virtanen S.M. Association of diabetes-related autoantibodies with the incidence of asthma, eczema and allergic rhinitis in the TRIGR randomised clinical trial. *Diabetologia*. 2020;63(9):1796–1807. DOI: 10.1007/s00125-020-05188-3.
 40. Pusch E., Renz H., Skevaki C. Respiratory virus-induced heterologous immunity. *Allergol. J. Int.* 2018;27:79–96. DOI: 10.1007/s40629-018-0056-0.
 41. Tang C., Gao Y., Wang L., Zhu Y., Pan Q., Zhang R., Xiong Y. Role of regulatory T cells in Schistosoma-mediated protection against type 1 diabetes. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2019;491:110434. DOI: 10.1016/j.mce.2019.04.014.
 42. Zuo Z.T., Ma Y., Sun Y., Bai C.Q., Ling C.H., Yuan F.L. The Protective Effects of Helicobacter pylori Infection on Allergic Asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2021;182:53–64. DOI: 10.1159/000508330.
 43. Hsiao Y.-T., Cheng W.-C., Liao W.-C., Lin C.-L., Shen T.-C., Chen W.-C., Chen C.-H., Kao C.-H. Type 1 Diabetes and Increased Risk of Subsequent Asthma: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1466. DOI:10.1097/md.0000000000001466.
 44. Black M.H., Anderson A., Bell R.A., Dabelea D., Pihoker C., Saydah S., Seid M., Standiford D.A., Waitzfelder B., Marcovina S.M., Jean M Lawrence. Prevalence of asthma and its association with glycemic control among youth with diabetes. *Pediatrics*. 2011;128. DOI: 10.1542/peds.2010-3636.
 45. Sabine Klamt, Mandy Vogel, Thomas M. Kapellen, Andreas Hiemisch, Freerk Prenzel, Silke Zachariae, Uta Ceglarek, Joachim Thiery, Wieland Kiess. Association between IgE-mediated allergies and diabetes mellitus type 1 in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(7):493–503. DOI: 10.1111/pedi.12298.
 46. Villa-Nova H., Spinola-Castro A.M., Garcia F.E., Solé D. Prevalence of allergic diseases and/or allergic sensitisation in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(2):157–61. DOI: 10.1016/j.aller.2013.11.009.
 47. Kero J., Gissler M., Hemminki E., Isolauri E. Could TH1 and TH2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: a register study. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(5):781–783. DOI: 10.1067/mai.2001.119557.
 48. Stene L.C., Nafstad P. Relation between occurrence of type 1 diabetes and asthma. *Lancet*. 2001;24;357(9256):607–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04067-8.
 49. Strachan D. Family size, infection and atopy: The first decade of the “hygiene hypothesis”. *Thorax*. 2000;55:2–10. DOI: 10.1136/thorax.55.suppl1.s2.
 50. Pfeifferle P.I., Keber C.U., Cohen R.M., Garn H. The Hygiene Hypothesis — Learning From but Not Living in the Past. *Front. Immunol.* 2021;16(12):635935. DOI: 10.3389/fimmu.2021.635935.
 51. Cardwell C.R., Carson D.J., Yarnell J., Shields M.D., Patterson C.C. Atopy, home environment and the risk of childhood-onset type 1 diabetes: A population-based case-control study. *Pediatr. Diabetes*. 2008;9:191–196. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2007.00366.x.
 52. Heikkinen S.M.M., Pitkäniemi J.M., Kilpeläinen M.L., Koskenvuo M.J. Does farm environment protect against type 1 diabetes mellitus? *Diabetes Vasc. Dis. Res.* 2013;10:375–377. DOI: 10.1177/1479164112474907.
 53. Van Crevel R., van de Vijver S., Moore D.A.J. The global diabetes epidemic: What does it mean for infectious diseases in tropical countries? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:457–468. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30081-X.
 54. Stiemsma L., Reynolds L., Turvey S., Finlay B. The hygiene hypothesis: Current perspectives and future therapies. *ImmunoTargets Ther.* 2015;27:4:143–57. DOI: 10.2147/ITT.S6152.
 55. Pulendran B., Tang H., Manicassamy S. Programming dendritic cells to induce TH2 and tolerogenic responses. *Nat. Immunol.* 2010;11(8):647–55. DOI: 10.1038/ni.1894.
 56. Eissa M.M., Mostafa D.K., Ghazy A.A., El Azzouni M.Z., Boulous L.M., Younis L.K. Anti-Arthritic Activity of Schistosoma mansoni and Trichinella spiralis Derived-Antigens in Adjuvant Arthritis in Rats: Role of FOXP3+ Treg Cells. *PLoS ONE*. 2016;11(11):e0165916. DOI: 10.1371/journal.pone.0165916.
 57. Fujimura K.E., Lynch S.V. Microbiota in Allergy and Asthma and the Emerging Relationship with the Gut Microbiome. *Cell Host Microbe*. 2015;17:592–602. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.007.
 58. Aleksandar D. Kostic, Dirk Gevers, Heli Siljander, Tommi Vatanen, Tuulia Hyötyläinen, Anu-Maaria

- Hämäläinen, Aleksandr Peet, Vallo Tillmann, Päivi Pöhö, Ismo Mattila, Harri Lähdesmäki, Eric A Franzosa, Outi Vaarala, Marcus de Goffau, Hermie Harm- sen, Jorma Ilonen, Suvi M Virtanen, Clary B Clish, Matej Orešič, Curtis Huttenhower, Mikael Knip. DIABIMMUNE Study Group; Ramnik J Xavier. The Dynamics of the Human Infant Gut Microbiome in Development and in Progression toward Type 1 Diabetes. *Cell Host Microbe*. 2015;17(2):260–273. DOI: 10.1016/j.chom.2015.01.001.
59. Johnson C.C., Ownby D.R. The infant gut bacterial microbiota and risk of pediatric asthma and allergic diseases. *Transl. Res*. 2017;179:60–70. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.06.010.
60. Postler T.S., Ghosh S. Understanding the Holo- biont: How Microbial Metabolites Affect Human Health and Shape the Immune System. *Cell Metab*. 2017;26(1):110–130. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.05.008.
61. Kim C. B cell-helping functions of gut microbial metabolites. *Microb Cell*. 2016;3(10):529–531. DOI: 10.15698/mic2016.10.536.
62. Kim M., Qie Y., Park J., Kim C.H. Gut Microbial Me- tabolites Fuel Host Antibody Responses. *Cell Host Microbe*. 2016;20(2):202–14. DOI: 10.1016/j.chom.2016.07.001.
63. Han H., Li Y., Fang J., Liu G., Yin J., Li T., Yin Y. Gut Microbiota and Type 1 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):995. DOI: 10.3390/ijms19040995.
64. Eliana Mariño, James L. Richards, Keiran H. McLe- od, Dragana Stanley, Yu Anne Yap, Jacinta Knight, Craig McKenzie, Jan Kranich, Ana Carolina Oliveira, Fernando J. Rossello, Balasubramanian Krishna- murthy, Christian M. Nefzger, Laurence Macia, Ali- son Thorburn, Alan G. Baxter, Grant Morahan, Lee H. Wong, Jose M. Polo, Robert J. Moore, Trevor J. Lockett, Julie M. Clarke, David L. Topping, Leonard C. Harrison, Charles R. Mackay. Gut microbial me- tabolites limit the frequency of autoimmune T cells and protect against type 1 diabetes. *Nat. Immunol*. 2017;18(5):552–562. DOI: 10.1038/ni.3713.
65. Aurélien Trompette, Eva S. Gollwitzer, Koshika Yada- va, Anke K. Sichelstiel, Norbert Sprenger, Catherine Ngom-Bru, Carine Blanchard, Tobias Junt, Laurent P. Nicod, Nicola L. Harris, Benjamin J. Marsland. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat. Med*. 2014;20(2):159–66. DOI: 10.1038/nm.3444.
66. Liu J., Zhang X., Cheng Y., Cao X. Dendritic cell mi- gration in inflammation and immunity. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(11):2461–71. DOI: 10.1038/s41423-021-00726-4.
67. Harbige J., Eichmann M., Peakman M. New insights into non-conventional epitopes as T cell targets: the missing link for breaking immune tolerance in autoimmune disease? *J Autoimmun*. 2017;84:12–20. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.08.001.
68. Belkaid Y., Hand T.W. Role of the microbiota in im- munity and inflammation. *Cell*. 2014;157(1):121–41. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011.
69. Penders J., Gerhold K., Thijs C., Zimmermann K., Wahn U., Lau S. et al. New insights into the hygiene hypothesis in allergic diseases: mediation of sib- ling and birth mode effects by the gut microbio- ta. *Gut Microbes*. 2014;5(2):239–44. DOI: 10.4161/gmic.27905.
70. Metsala J., Lundqvist A., Virta L.J., Kaila M., Gissler M., Virtanen S.M., Nevalainen J. The associa- tion between asthma and type 1 diabetes: A paedi- atric case-cohort study in Finland, years 1981–2009. *Int. J. Epidemiol*. 2018;47:409–416. DOI: 10.1093/ije/dyx245.
71. Awad I. Smew, Cecilia Lundholm, Lars Sävendahl, Paul Lichtenstein, Catarina Almqvist. Familial Coag- gregation of Asthma and Type 1 Diabetes in Chil- dren. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3):e200834. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.0834.
72. Yun H.D., Knoebel E., Fenta Y., Gabriel S.E., Leib- son C.L., Loftus E.V. Jr., Roger V., Yawn B.P., Li B., Juhn Y.J. Asthma and proinflammatory conditions: a population-based retrospective matched cohort study. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(10):953–60. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.05.020.
73. Zeng R., Wang Z., Zhang J., Liang Z., Xu C., Wang J., Dong L. Type 1 diabetes and asthma: a systema- tic review and meta-analysis of observational stu- dies. *Endocrine*. 2022;75(3):709–717. DOI: 10.1007/s12020-021-02973-x.
74. Junyang Xie, Gui Chen, Tianhao Liang, Ang Li, Weixing Liu, Yiyan Wang, Xiaofen Wang, Xiaoxu- an Kuang, DeMin Han, Wenjing Liao, Lijuan Song, Xiaowen Zhang. Childhood asthma and type 1 diabetes mellitus: A meta-analysis and bidirec- tional Mendelian randomization study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(9):e13858. DOI: 10.1111/pai.13858.
75. Fsadni P., Fsadni C., Fava S., Montefort S. Corre- lation of worldwide incidence of type 1 diabetes (DiaMond) with prevalence of asthma and atopic eczema (ISAAC) *Clin Respir J*. 2012;6(1):18–25. DOI: 10.1111/j.1752-699X.2011.00239.x.
76. Strachan D., Sibbald B., Weiland S., Ait-Khaled N., Anabwani G., Anderson H.R., Asher M.I., Beasley R., Björkstén B., Burr M. et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjuncti- vitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) *Pediatr. Allergy Immunol*. 1997.
77. Wahlberg J., Vaarala O., Ludvigsson J. Asthma and allergic symptoms and type 1 diabetes-rela- ted autoantibodies in 2.5-yr-old children. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(7):604–10. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2011.00758.x.

78. Ge Yang, Yueh-Ying Han, Erick Forno, Qi Yan, Franziska Rosser, Wei Chen, Juan C Celedón. Glycated hemoglobin A1c, lung function, and hospitalizations among adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(10):3409–3415.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.06.017.
79. Zalloua P.A., Abchee A., Shbaklo H., Zreik T.G., Terwedow H., Halaby G., Azar S.T. Patients with early onset of type 1 diabetes have significantly higher GG genotype at position 49 of the CTLA4 gene. *Hum. Immunol.* 2004;65:719–724. DOI: 10.1016/j.humimm.2004.04.007.
80. Gao J., Lin Y., Qiu C., Liu Y., Ma Y., Liu Y. Association between HLA-DQA1, -DQB1 gene polymorphisms and susceptibility to asthma in northern Chinese subjects. *Chin. Med. J.* 2003;116:1078–1082.
81. Barrett J.C., Clayton D., Concannon P., Akolkar B., Cooper J.D., Erlich H.A., Julier C., Morahan G., Nerup J., Nierras C. et al. Genome-wide association study and meta-analysis finds over 40 loci affect risk of type 1 diabetes HHS Public Access Author manuscript. *Nat. Genet.* 2009;41:703–707. DOI: 10.1038/ng.381.
82. Bjørnvold M., Munthe-Kaas M.C., Egeland T., Joner G., Dahl-Jørgensen K., Njølstad P.R., Akselsen H.E., Gervin K., Carlsen K.C.L., Carlsen K.H., Undlien D.E. A TLR2 polymorphism is associated with type 1 diabetes and allergic asthma. *Genes Immun.* 2009;10:181–187. *Genes Immun.* 2009;10(2):181–7. DOI: 10.1038/gene.2008.100.
83. Moffatt M.F., Gut I.G., Demenais F., Strachan D.P., Bouzigon E., Heath S., von Mutius E., Farrall M., Lathrop M., Cookson W.O.C.M. A Large-Scale, Consortium-Based Genomewide Association Study of Asthma. *N. Engl. J. Med.* 2010;363:1211–1221. DOI: 10.1056/NEJMoa0906312.
84. Mirkka T. Heinonen, Antti-Pekka Laine, Cilla Söderhäll, Olena Gruziova, Sini Rautio, Erik Melén, Göran Pershagen, Harri J. Lähdesmäki, Mikael Knip, Jorma Ilonen, Tiina A. Henttinen, Juha Kere, Riitta Laheesmaa; Finnish Pediatric Diabetes Registry. GIMAP GTPase Family Genes: Potential Modifiers in Autoimmune Diabetes, Asthma, and Allergy. *J. Immunol.* 2015;194:5885–5894. DOI: 10.4049/jimmunol.1500016.
85. Sudipta Das, Marina Miller, David H. Broide. Chromosome 17q21 Genes ORMDL3 and GSDMB in Asthma and Immune Diseases *Adv Immunol.* 2017;135:1–52. DOI: 10.1016/bs.ai.2017.06.001. Epub 2017 Jul 19.
86. Pakala S.V., Kurrer M.D., Katz J.D. T helper 2 (Th2) T cells induce acute pancreatitis and diabetes in immune-compromised nonobese diabetic (NOD) mice. *J Exp Med.* 1997;186:299–306.
87. Behzadi P., Behzadi E., Ranjbar R. IL-12 Family Cytokines: General Characteristics, Pathogenic Microorganisms, Receptors, and Signalling Pathways. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 2016;63:1–25. DOI: 10.1556/030.63.2016.1.1.
88. Tian J., Lehmann P.V., Kaufman D.L. Determinant spreading of T helper cell 2 (Th2) responses to pancreatic islet autoantigens. *J Exp Med.* 1997;186:2039–2043. *J Exp Med.* 1997;186(12):2039–43. DOI: 10.1084/jem.186.12.2039.
89. Flodström M., Eizirik D.L. Interferon gamma-induced interferon regulatory factor-1 (IRF-1) expression in rodent and human islet cells precedes nitric oxide production. *Endocrinology.* 1997;138:2747–2753. DOI: 10.1210/endo.138.7.5286.
90. Kainonen E., Rautava S., Korkeamäki M., Isolauri E. Unique cytokine secretion profile in children with both type I diabetes and asthma distinct from that of solely diabetic or asthmatic children. *Cytokine.* 2006;34:198–205.
91. Rachmiel M., Bloch O., Shaul A.A., Ben-Yehudah G., Bistrizter Z., Weintrob N., Ofan R., Rapoport M.J. Young patients with both type 1 diabetes mellitus and asthma have a unique IL-12 and IL-18 secretory pattern. *Pediatr. Diabetes.* 2011;12:596–603. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2010.00751.x.
92. Kainonen E., Rautava S., Korkeamäki M., Isolauri E. Unique cytokine secretion profile in children with both type I diabetes and asthma distinct from that of solely diabetic or asthmatic children. *Cytokine.* 2006;34:198–205. DOI: 10.1016/j.cyto.2006.04.015.
93. Yasuda K., Nakanishi K., Tsutsui H. Interleukin-18 in Health and Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:649. DOI: 10.3390/ijms20030649.
94. Joseph W. Dean, Leeana D. Peters, Christopher A. Fuhrman, Howard R. Seay, Amanda L. Posgai, Scott E. Stimpson, Maigan A. Brusko, Daniel J. Perry, Wen-I Yeh, Brittney N. Newby, Michael J. Haller, Andrew B. Muir, Mark A. Atkinson, Clayton E. Mathews, Todd M. Brusko. Innate inflammation drives NK cell activation to impair Treg activity. *J. Autoimmun.* 2020;108:102417. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102417.
95. Dean J.W., Peters L.D., Fuhrman C.A., Seay H.R., Posgai A.L., Stimpson S.E., Brusko M.A., Perry D.J., Yeh W.-I., Newby B.N. et al. Innate inflammation drives NK cell activation to impair Treg activity. *J. Autoimmun.* 2020;108:102417.
96. Lio C.W., Hsieh C.S. Becoming self-aware: the thymic education of regulatory T cells. *Curr Opin Immunol.* 2011;23(2):213–219. DOI: 10.1016/j.coi.2010.11.010.
97. Fayhan J. Alroqi, Talal A. Chatila. T Regulatory Cell Biology in Health and Disease *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(4):27. DOI: 10.1007/s11882-016-0606-9.
98. Marina I. Garín, Chung-Ching Chu, Dela Golshayan, Eva Cernuda-Morollón, Robin Wait, Robert I. Lechler. Galectin-1: a key effector of regulation mediated by

- CD4+CD25+ T cells. *Blood*. 2007;109(5):2058–2065. DOI: 10.1182/blood-2006-04-016451.
99. Pushpa Pandiyan, Lixin Zheng, Satoru Ishihara, Jennifer Reed, Michael J Lenardo. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells induce cytokine deprivation-mediated apoptosis of effector CD4+ T cells. *Nat Immunol*. 2007;8(12):1353–1362. DOI: 10.1038/ni1536.
 100. Yeonseok Chung, Shinya Tanaka, Fuliang Chu, Roza I. Nurieva, Gustavo J. Martinez, Seema Rawal, Yi-Hong Wang, Hoyong Lim, Joseph M. Reynolds, Xiao-hui Zhou, Hui-min Fan, Zhong-ming Liu, Sat-tva S Neelapu, Chen Dong. Follicular regulatory T cells expressing Foxp3 and Bcl-6 suppress germinal center reactions. *Nat Med*. 2011;17(8):983–988.
 101. Vudattu N.K., Herold K.C. Delayed anti-CD3 therapy in a mouse heart transplant model induced tolerance and long-term survival of allograft: achieving tolerance. *Immunotherapy*. 2013;5(11):1173–1176. DOI: 10.2217/imt.13.113.
 102. Barron L. et al. Cutting edge: mechanisms of IL-2-dependent maintenance of functional regulatory T cells. *J Immunol*. 2010;185(11):6426–6430.
 103. Goudy K. et al. Human IL2RA null mutation mediates immunodeficiency with lymphoproliferation and autoimmunity. *Clin Immunol*. 2013;146(3):248–261.
 104. Bezrodnik L. et al. Follicular bronchiolitis as phenotype associated with CD25 deficiency. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(2):227–234.
 105. Tang C., Gao Y., Wang L., Zhu Y., Pan Q., Zhang R., Xiong Y. Role of regulatory T cells in Schistosoma-mediated protection against type 1 diabetes. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2019;491:110434.
 106. Jansen K., Cevhertas L., Ma S., Satitsuksanoa P., Akdis M., van de Veen W. Regulatory B cells, A to Z. *Allergy*. 2021;76(9):2699–715. DOI: 10.1111/all.14763.
 107. Catalán D., Mansilla M.A., Ferrier A., Soto L., Oleinika K., Aguillón J.C. et al. Immunosuppressive mechanisms of regulatory B cells. *Front Immunol*. 2021;12:611795. DOI: 10.3389/fimmu.2021.611795.
 108. Ouyang W., O'Garra A. IL-10 Family Cytokines IL-10 and IL-22: From Basic Science to Clinical Translation. *Immunity*. 2019;50:871–891. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.020.
 109. Saraiva M., Saraiva M., Vieira P., Vieira P., Vieira P., O'Garra A., O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J. Exp. Med*. 2020;217:1–19. DOI: 10.1084/jem.20190418.
 110. Bluestone J.A., Buckner J.H., Herold K.C., Immunotherapy: building a bridge to a cure for type 1 diabetes. *Science*. 2021;373:510–516. DOI: 10.1126/science.abh1654.
 111. Rabin R.L., Levinson A.I. The nexus between atopic disease and autoimmunity: a review of the epidemiological and mechanistic literature. *Clin. Exp. Immunol*. 2008;153:19–30. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03679.x.
 112. Araujo L.M., Lefort J., Nahori M.A. et al. Exacerbated Th2-mediated airway inflammation and hyperresponsiveness in autoimmune diabetes-prone NOD mice: a critical role for CD1d-dependent NKT cells. *Eur J Immunol*. 2004;34(2):327–335. DOI: 10.1002/eji.200324151.
 113. Trembleau S., Penna G., Gregori S. IL-12 administration accelerates autoimmune diabetes in wild-type and IFN-gamma-deficient nonobese diabetic mice, revealing pathogenic and protective effects of IL-12-induced IFN-gamma. *J. Immunol*. 2003;170(11):5491–501. DOI: 10.4049/jimmunol.170.11.5491.
 114. Thomas Hörtenhuber, Wieland Kiess, Elke Fröhlich-Reiterer, Klemens Raile, Rainer Stachow, Esther Bollow, Birgit Rami-Merhar, Reinhard W. Holl. Asthma in children and adolescents with type 1 diabetes in Germany and Austria: Frequency and metabolic control. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(4):727–732. DOI: 10.1111/pedi.12618.
 115. Johanna Metsälä, Annamari Lundqvist, Lauri J. Virta, Minna Kaila, Mika Gissler, Suvi M. Virtanen, Jaakko Nevalainen. Use of Antiasthmatic drugs and the risk of type 1 diabetes in children: a Nationwide case-cohort study. *Am J Epidemiol*. 2020;189(8):779–787. DOI: 10.1093/aje/kwaa002.
 116. Ahmadizar F., Souverein P.C., Arets H.G.M., de Boer A., Maitland-van der Zee A.H. Asthma related medication use and exacerbations in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(11):1113–1121. DOI: 10.1002/ppul.23428.
 117. Tianshi David Wu, Emily P. Brigham, Corinne A. Keet, Todd T. Brown, Nadia N. Hansel, Meredith C. McCormack. Association between pre-diabetes & diabetes and asthma exacerbations in a claims-based obese asthma cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1868–1873.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.02.

REFERENCES

1. Chiara Mameli, Michele Ghezzi, Alessandra Mari, Giulia Cammi, Maddalena Macedoni, Francesca Chiara Redaelli, Valeria Calcaterra, Gianvincenzo Zuccotti, Enza D'Auria. The Diabetic Lung: Insights into Pulmonary Changes in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Metabolites*. 2021;11(2):69. DOI: 10.3390/metabo11020069.
2. Bronkhial'naya astma. [Bronchial asthma]. Ver-siya: Klinicheskiye rekomendatsii RF. 2021. (in Russian).
3. Global Initiative for Asthma (GINA) Strategy. 2021.
4. Shyamali C. Dharmage, Jennifer L. Perret, Adnan Custovic. Epidemiology of Asthma in Children and

- Adults. *Front Pediatr.* 2019;7:246. DOI: 10.3389/fped.2019.00246.
5. Wu Z., Wang L., Tang Y., Sun X. Parasite-Derived Proteins for the Treatment of Allergies and Autoimmune Diseases. *Front. Microbiol.* 2017.
 6. Castagnoli R., Licari A., Manti S., Chiappini E., Marseglia G.L. Type-2 inflammatory mediators as targets for precision medicine in children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2020;31:17–19.
 7. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020. Available online: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_wms.pdf.
 8. Sakharnyy diabet 1 tipa u detey. [Type 1 diabetes mellitus in children]. *Klinicheskiye rekomendatsii.* 2022. (in Russian).
 9. Enza D. Auria, Martina Minutoli, Alessandra Colombo, Marco Ugo Andrea Sartorio, Fiammetta Zunica, Gianvincenzo Zuccotti, Vassilios Lougaris. Allergy and autoimmunity in children: non-mutually exclusive diseases. A narrative review *Front Pediatr.* 2023;11:1239365. DOI: 10.3389/fped.2023.1239365.
 10. Ziqi Tao, Aimin Shi, Jing Zhao. Epidemiological Perspectives of Diabetes. *Cell Biochem Biophys.* 2015;73(1):181–5. DOI: 10.1007/s12013-015-0598-4.
 11. Irina Kononenko, Olga M. Smirnova, Aleksandr Y. Mayorov, Marina Shestakova. Classification of diabetes. World Health Organization 2019. What's new? *Diabetes Mellitus.* 2020;23(4):329–339. DOI: 10.14341/DM12405.
 12. Dedov I.I., Shestakova M.V., Peterkova V.A., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Laptev D.N., Andrianova Ye.A., Shiryayeva T.Yu. Sakharnyy diabet u detey i podrostkov po dannym Federal'nogo registra Rossiyskoy Federatsii: dinamika osnovnykh epidemiologicheskikh kharakteristik za 2013–2016 gg. [Diabetes mellitus in children and adolescents according to the Federal Register of the Russian Federation: dynamics of main epidemiological characteristics for 2013–2016]. *Sakharnyy diabet.* 2017;20(6):392–402. (in Russian).
 13. Mobasser M., Shirmohammadi M., Amiri T., Vahed N., Fard H.H., Ghofazadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: A systematic review and meta-analysis. *Heal. Promot. Perspect.* 2020;10:98–115. DOI: 10.34172/hpp.2020.18.
 14. Xia Y., Xie Z., Huang G., Zhou Z. Incidence and trend of type 1 diabetes and the underlying environmental determinants. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 2019;35:e3075. DOI:10.1002/dmrr.3075.
 15. Sgrazutti L., Sansone F., Attanasi M., Di Pillo S., Chiarelli F. Coaggregation of Asthma and Type 1 Diabetes in Children: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5757. DOI: 10.3390/ijms22115757.
 16. Klamt S., Vogel M., Kapellen T.M., Hiemisch A., Prenzel F., Zachariae S., Ceglarek U., Thiery J., Kiess W. Association between IgE-mediated allergies and diabetes mellitus type 1 in children and adolescents. *Pediatr. Diabetes.* 2015;16:493–503.
 17. Tianshi David Wu, Emily P. Brigham, Corinne A. Keet, Todd T. Brown, Nadia N. Hansel, Meredith C. McCormack. Association between pre-diabetes & diabetes and asthma exacerbations in a claims-based obese asthma cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1868–1873.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.029.
 18. Knip M., Honkanen J. Modulation of Type 1 Diabetes Risk by the Intestinal Microbiome. *Curr Diab Rep.* 2017;17(11):105. DOI: 10.1007/s11892-017-0933-9.
 19. Manali Mukherjee, Parameswaran Nair. Autoimmune Responses in Severe Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(5):428–447. DOI: 10.4168/air.2018.10.5.428.
 20. Ovsyannikov D., Petryaykina Ye., Khaled M., Zastrozhin M., Karasev A., Buzina N. Epidemiologiya i immunopatogenez bronkhial'noy astmy u detey i podrostkov s sakharnym diabetom tipa 1. [Epidemiology and immunopathogenesis of bronchial asthma in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus]. *Vrach.* 2014;25(2):53–55. (in Russian).
 21. Kidd P. Th1/Th2 Balance: Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Altern Med Rev.* 2003;8(3):223–46.
 22. Azar S.T., Tamim H., Beyhum H.N., Habbal M.Z., Al-mawi W.Y. Type I (insulin- dependent) diabetes is a Th1-and Th2-mediated autoimmune disease. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1999;6(3):306–10. DOI: 10.1128/CDLI.6.3.306-310.
 23. Tanaka T., Hu-Li J., Seder R. A., Groth B., Paul W.E. Interleukin 4 suppresses interleukin 2 and interferon- γ production by naive T cells stimulated by accessory cell-dependent receptor engagement. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90:5914–5918.
 24. Kero J., Gissler M., Hemminki E., Isolauri E. Could TH1 and TH2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: A register study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001;108:781–783.
 25. Rabin R.L., Levinson A.I. The nexus between atopic disease and autoimmunity: a review of the epidemiological and mechanistic literature. *Clin Exp Immunol* 2008;153:19–30.
 26. Marianna Rachmiel, Olga Bloch, Tzvi Bistrizter, Naomi Weintrob, Regina Ofan, Nira Koren-Morag, Micha J Rapoport TH1/TH2 cytokine balance in patient with both type 1 diabetes mellitus and asthma *Cytokine.* 2006;34(3-4):170–6. DOI: 10.1016/j.cyto.2006.04.012.

27. Patterson C.C., Gyürüs E., Rosenbauer J., Cinek O., Neu A., Schober E., Parslow R.C., Joner G., Svensson J., Castell C., Bingley P.J., Schoenle E., Jarosz-Chobot P., Urbonaitė B., Rothe U., Krzysnik C., Ionescu-Tirgoviste C., Weets I., Kocova M., Stipancic G., Samardzic M., de Beaufort C.E., Green A., Dahlquist G.G., Soltész G. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia*. 2012;55(8):2142–7. DOI: 10.1007/s00125-012-2571-8.
28. Meerwaldt R., Odink R.J., Landaeta R., Aarts F., Brunekreef B., Gerritsen J., Van Aalderen W.M.C., Hoekstra M.O. A lower prevalence of atopy symptoms in children with type 1 diabetes mellitus. *Clin. Exp. Allergy*. 2002.
29. Mattila P.S., Tarkkanen J., Saxen H., Pitkaniemi J., Karvonen M., Tuomilehto J. Predisposition to atopic symptoms to inhaled antigens may protect from childhood type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:865–868.
30. Taleb N., Bou Khalil P., Zantout M.S., Zalloua P., Azar S.T. Prevalence of asthmatic symptoms in Lebanese patients with type 1 diabetes and their unaffected siblings compared to age-matched controls. *Acta Diabetol*. 2010;47(Suppl 1):13–8. DOI: 10.1007/s00592-009-0108-5.
31. Patterson C.C., Dahlquist G.G., Gyürüs E., Green A., Soltész G., Schober E., Waldhoer T., Weets I., Rooman R., Gorus F. et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20. A multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009;373:2027–2033. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60568-7.
32. Meerwaldt R., Odink R.J., Landaeta R., Aarts F., Brunekreef B., Gerritsen J., Van Aalderen W.M.C., Hoekstra M.O. A lower prevalence of atopy symptoms in children with type 1 diabetes mellitus. *Clin. Exp. Allergy*. 2002;32:254–255. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2002.01311.x.
33. Ovsyannikov D.Yu., Khaled M., Petryaykina Ye.Ye. Bronkhial'naya astma i sakharnyy diabet u detey: slozhnyye vzaimootnosheniya. [Bronchial asthma and diabetes mellitus in children: complex relationships]. *Pediatrics*. 2013; 92(3):121–6. (in Russian).
34. Carvalho V., Barreto E., Cordeiro R. et al. Mast cell changes in experimental diabetes: focus on attenuation of allergic events. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro. 2005;100(1):121–5.
35. Kuz'menko L., Oboladze T., Khaled M., Rybkina I., Garyayeva I., Parsegova T., Petryaykina Ye. Astmaticheskimi status u podrostka s sakharnym diabetom tipa 1: kliniko-morfologicheskiye paralleli. [Asthmatic status in a teenager with type 1 diabetes mellitus: clinical and morphological parallels]. *Vrach*. 2015;2:78–80. (in Russian).
36. Maria Angela Tosca, Michela Silòvestri, Giuseppe D'Annunzio, Renata Lorini, Giovanni Arturo Rossi, Giorgio Ciprandi. May T1 diabetes mellitus protect from asthma? *Allergol. Immunopathol*. 2013;41(5):288–91. DOI: 10.1016/j.al-ler.2012.10.009.
37. Cardwell C.R., Shields M.D., Carson D.J., Patterson C.C. A meta-analysis of the association between childhood type 1 diabetes and atopic disease. *Diabetes Care*. 2003;26(9):2568–74. DOI: 0.2337/dia-care.26.9.2568.
38. Mirghani H.O., Alhazmi K., Alghamdi S., Alraddadi M. The Cross-Talk between Atopic Dermatitis and Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Cureus*. 2021;13(3):e13750. DOI: 10.7759/cureus.13750.
39. Krischer J.P., Cuthbertson D., Couluris M., Knip M., Virtanen S.M. Association of diabetes-related autoantibodies with the incidence of asthma, eczema and allergic rhinitis in the TRIGR randomised clinical trial. *Diabetologia*. 2020;63(9):1796–1807. DOI: 10.1007/s00125-020-05188-3.
40. Pusch E., Renz H., Skevaki C. Respiratory virus-induced heterologous immunity. *Allergol. J. Int*. 2018;27:79–96. DOI: 10.1007/s40629-018-0056-0.
41. Tang C., Gao Y., Wang L., Zhu Y., Pan Q., Zhang R., Xiong Y. Role of regulatory T cells in Schistosoma-mediated protection against type 1 diabetes. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2019;491:110434. DOI: 10.1016/j.mce.2019.04.014.
42. Zuo Z.T., Ma Y., Sun Y., Bai C.Q., Ling C.H., Yuan F.L. The Protective Effects of Helicobacter pylori Infection on Allergic Asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2021;182:53–64. DOI: 10.1159/000508330.
43. Hsiao Y.-T., Cheng W.-C., Liao W.-C., Lin C.-L., Shen T.-C., Chen W.-C., Chen C.-H., Kao C.-H. Type 1 Diabetes and Increased Risk of Subsequent Asthma: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1466. DOI:10.1097/md.0000000000001466.
44. Black M.H., Anderson A., Bell R.A., Dabelea D., Pihoker C., Saydah S., Seid M., Standiford D.A., Waitzfelder B., Marcovina S.M., Jean M Lawrence. Prevalence of asthma and its association with glycemic control among youth with diabetes. *Pediatrics*. 2011;128. DOI: 10.1542/peds.2010-3636.
45. Sabine Klamt, Mandy Vogel, Thomas M. Kapellen, Andreas Hiemisch, Freerk Prenzel, Silke Zachariae, Uta Ceglarek, Joachim Thiery, Wieland Kiess Association between IgE-mediated allergies and diabetes mellitus type 1 in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(7):493–503. DOI: 10.1111/pedi.12298.
46. Villa-Nova H., Spinola-Castro A.M., Garcia F.E., Solé D. Prevalence of allergic diseases and/or allergic sensitisation in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Allergol Immunol*

- pathol (Madr). 2015;43(2):157–61. DOI: 10.1016/j.aller.2013.11.009.
47. Kero J., Gissler M., Hemminki E., Isolauri E. Could TH1 and TH2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: a register study. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(5):781–783. doi.org/10.1067/mai.2001.119557.
 48. Stene L.C., Nafstad P. Relation between occurrence of type 1 diabetes and asthma. *Lancet.* 2001;24;357(9256):607–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04067-8.
 49. Strachan D. Family size, infection and atopy: The first decade of the “hygiene hypothesis”. *Thorax.* 2000;55:2–10. DOI: 10.1136/thorax.55.suppl1.s2.
 50. Pfefferle P.I., Keber C.U., Cohen R.M., Garn H. The Hygiene Hypothesis—Learning From but Not Living in the Past. *Front. Immunol.* 2021;16(12):635935. DOI: 10.3389/fimmu.2021.635935.
 51. Cardwell C.R., Carson D.J., Yarnell J., Shields M.D., Patterson C.C. Atopy, home environment and the risk of childhood-onset type 1 diabetes: A population-based case-control study. *Pediatr. Diabetes.* 2008;9:191–196. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2007.00366.x.
 52. Heikkinen S.M.M., Pitkaniemi J.M., Kilpeläinen M.L., Koskenvuo M.J. Does farm environment protect against type 1 diabetes mellitus? *Diabetes Vasc. Dis. Res.* 2013;10:375–377. DOI: 10.1177/1479164112474907.
 53. Van Crevel R., van de Vijver S., Moore D.A.J. The global diabetes epidemic: What does it mean for infectious diseases in tropical countries? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:457–468. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30081-X.
 54. Stiemsma L., Reynolds L., Turvey S., Finlay B. The hygiene hypothesis: Current perspectives and future therapies. *ImmunoTargets Ther.* 2015;27:4:143–57. DOI: 10.2147/ITT.S6152.
 55. Pulendran B., Tang H., Manicassamy S. Programming dendritic cells to induce TH2 and tolerogenic responses. *Nat. Immunol.* 2010;11(8):647–55. DOI: 10.1038/ni.1894.
 56. Eissa M.M., Mostafa D.K., Ghazy A.A., El Azzouni M.Z., Boulous L.M., Younis L.K. Anti-Arthritic Activity of *Schistosoma mansoni* and *Trichinella spiralis* Derived-Antigens in Adjuvant Arthritis in Rats: Role of FOXP3+ Treg Cells. *PLoS ONE.* 2016;11(11):e0165916. DOI: 10.1371/journal.pone.0165916.
 57. Fujimura K.E., Lynch S.V. Microbiota in Allergy and Asthma and the Emerging Relationship with the Gut Microbiome. *Cell Host Microbe.* 2015;17:592–602. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.007.
 58. Aleksandar D. Kostic, Dirk Gevers, Heli Siljander, Tommi Vatanen, Tuulia Hyötyläinen, Anu-Maaria Hämäläinen, Aleksandr Peet, Vallo Tillmann, Päivi Pöhö, Ismo Mattila, Harri Lähdesmäki, Eric A Franzosa, Outi Vaarala, Marcus de Goffau, Hermie Harsen, Jorma Ilonen, Suvi M Virtanen, Clary B Clish, Matej Orešič, Curtis Huttenhower, Mikael Knip. DIABIMMUNE Study Group; Ramnik J Xavier. The Dynamics of the Human Infant Gut Microbiome in Development and in Progression toward Type 1 Diabetes. *Cell Host Microbe.* 2015;17(2):260–273. DOI: 10.1016/j.chom.2015.01.001.
 59. Johnson C.C., Ownby D.R. The infant gut bacterial microbiota and risk of pediatric asthma and allergic diseases. *Transl. Res.* 2017;179:60–70. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.06.010.
 60. Postler T.S., Ghosh S. Understanding the Holo-biont: How Microbial Metabolites Affect Human Health and Shape the Immune System. *Cell Metab.* 2017;26(1):110–130. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.05.008.
 61. Kim C. B cell-helping functions of gut microbial metabolites. *Microb Cell.* 2016;3(10):529–531. DOI: 10.15698/mic2016.10.536.
 62. Kim M., Qie Y., Park J., Kim C.H. Gut Microbial Metabolites Fuel Host Antibody Responses. *Cell Host Microbe.* 2016;20(2):202–14. DOI: 10.1016/j.chom.2016.07.001.
 63. Han H., Li Y., Fang J., Liu G., Yin J., Li T., Yin Y. Gut Microbiota and Type 1 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4):995. DOI: 10.3390/ijms19040995.
 64. Eliana Mariño, James L. Richards, Keiran H. McLeod, Dragana Stanley, Yu Anne Yap, Jacinta Knight, Craig McKenzie, Jan Kranich, Ana Carolina Oliveira, Fernando J. Rossello, Balasubramanian Krishnamurthy, Christian M. Nefzger, Laurence Macia, Alison Thorburn, Alan G. Baxter, Grant Morahan, Lee H. Wong, Jose M. Polo, Robert J. Moore, Trevor J. Lockett, Julie M. Clarke, David L. Topping, Leonard C. Harrison, Charles R. Mackay. Gut microbial metabolites limit the frequency of autoimmune T cells and protect against type 1 diabetes. *Nat. Immunol.* 2017;18(5):552–562. DOI: 10.1038/ni.3713.
 65. Aurélien Trompette, Eva S. Gollwitzer, Koshika Yada-va, Anke K. Sichelstiel, Norbert Sprenger, Catherine Ngom-Bru, Carine Blanchard, Tobias Junt, Laurent P. Nicod, Nicola L. Harris, Benjamin J. Marsland. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat. Med.* 2014;20(2):159–66. DOI: 10.1038/nm.3444.
 66. Liu J., Zhang X., Cheng Y., Cao X. Dendritic cell migration in inflammation and immunity. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(11):2461–71. DOI: 10.1038/s41423-021-00726-4.
 67. Harbig J., Eichmann M., Peakman M. New insights into non-conventional epitopes as T cell targets: the missing link for breaking immune tolerance in autoimmune disease? *J Autoimmun.* 2017;84:12–20. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.08.001.

68. Belkaid Y., Hand T.W. Role of the microbiota in immunity and inflammation *Cell*. 2014;157(1):121–41. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011.
69. Penders J., Gerhold K., Thijs C., Zimmermann K., Wahn U., Lau S. et al. New insights into the hygiene hypothesis in allergic diseases: mediation of sibling and birth mode effects by the gut microbiota. *Gut Microbes*. 2014;5(2):239–44. DOI: 10.4161/gmic.27905.
70. Metsala J., Lundqvist A., Virta L.J., Kaila M., Gissler M., Virtanen S.M., Nevalainen J. The association between asthma and type 1 diabetes: A paediatric case-cohort study in Finland, years 1981–2009. *Int. J. Epidemiol.* 2018;47:409–416. DOI: 10.1093/ije/dyx245.
71. Awad I. Smew, Cecilia Lundholm, Lars Sävendahl, Paul Lichtenstein, Catarina Almqvist. Familial Coaggregation of Asthma and Type 1 Diabetes in Children. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3):e200834. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.0834.
72. Yun H.D., Knoebel E., Fenta Y., Gabriel S.E., Leibson C.L., Loftus E.V. Jr., Roger V., Yawn B.P., Li B., Juhn Y.J. Asthma and proinflammatory conditions: a population-based retrospective matched cohort study. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(10):953–60. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.05.020.
73. Zeng R., Wang Z., Zhang J., Liang Z., Xu C., Wang J., Dong L. Type 1 diabetes and asthma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Endocrine*. 2022;75(3):709–717. DOI: 10.1007/s12020-021-02973-x.
74. Junyang Xie, Gui Chen, Tianhao Liang, Ang Li, Weixing Liu, Yiyang Wang, Xiaofen Wang, Xiaoxuan Kuang, DeMin Han, Wenjing Liao, Lijuan Song, Xiaowen Zhang. Childhood asthma and type 1 diabetes mellitus: A meta-analysis and bidirectional Mendelian randomization study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(9):e13858. DOI: 10.1111/pai.13858.
75. Fsadni P., Fsadni C., Fava S., Montefort S. Correlation of worldwide incidence of type 1 diabetes (DiaMond) with prevalence of asthma and atopic eczema (ISAAC) *Clin Respir J*. 2012;6(1):18–25. DOI: 10.1111/j.1752-699X.2011.00239.x.
76. Strachan D., Sibbald B., Weiland S., Ait-Khaled N., Anabwani G., Anderson H.R., Asher M.I., Beasley R., Björkstén B., Burr M. et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) *Pediatr. Allergy Immunol*. 1997.
77. Wahlberg J., Vaarala O., Ludvigsson J. Asthma and allergic symptoms and type 1 diabetes-related autoantibodies in 2.5-yr-old children. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(7):604–10. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2011.00758.x.
78. Ge Yang, Yueh-Ying Han, Erick Forno, Qi Yan, Franziska Rosser, Wei Chen, Juan C Celedón. Glycated hemoglobin A1c, lung function, and hospitalizations among adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(10):3409–3415.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.06.017.
79. Zalloua P.A., Abchee A., Shbaklo H., Zreik T.G., Terwedow H., Halaby G., Azar S.T. Patients with early onset of type 1 diabetes have significantly higher GG genotype at position 49 of the CTLA4 gene. *Hum. Immunol*. 2004;65:719–724. DOI: 10.1016/j.humimm.2004.04.007.
80. Gao J., Lin Y., Qiu C., Liu Y., Ma Y., Liu Y. Association between HLA-DQA1, -DQB1 gene polymorphisms and susceptibility to asthma in northern Chinese subjects. *Chin. Med. J*. 2003;116:1078–1082.
81. Barrett J.C., Clayton D., Concannon P., Akolkar B., Cooper J.D., Erlich H.A., Julier C., Morahan G., Nerup J., Nierras C. et al. Genome-wide association study and meta-analysis finds over 40 loci affect risk of type 1 diabetes HHS Public Access Author manuscript. *Nat. Genet*. 2009;41:703–707. DOI: 10.1038/ng.381.
82. Björnvold M., Munthe-Kaas M.C., Egeland T., Joner G., Dahl-Jørgensen K., Njølstad P.R., Akselsen H.E., Gervin K., Carlsen K.C.L., Carlsen K.H., Undlien D.E. A TLR2 polymorphism is associated with type 1 diabetes and allergic asthma. *Genes Immun*. 2009;10:181–187. *Genes Immun*. 2009;10(2):181–7. DOI: 10.1038/gene.2008.100.
83. Moffatt M.F., Gut I.G., Demenais F., Strachan D.P., Bouzigon E., Heath S., von Mutius E., Farrall M., Lathrop M., Cookson W.O.C.M. A Large-Scale, Consortium-Based Genomewide Association Study of Asthma. *N. Engl. J. Med*. 2010;363:1211–1221. DOI: 10.1056/NEJMoa0906312.
84. Mirkka T. Heinonen, Antti-Pekka Laine, Cilla Söderhäll, Olena Gruziova, Sini Rautio, Erik Melén, Göran Pershagen, Harri J. Lähdesmäki, Mikael Knip, Jorma Ilonen, Tiina A. Henttinen, Juha Kere, Riitta Lahesmaa; Finnish Pediatric Diabetes Registry. GIMAP GTPase Family Genes: Potential Modifiers in Autoimmune Diabetes, Asthma, and Allergy. *J. Immunol*. 2015;194:5885–5894. DOI: 10.4049/jimmunol.1500016.
85. Sudipta Das, Marina Miller, David H. Broide. Chromosome 17q21 Genes ORMDL3 and GSDMB in Asthma and Immune Diseases *Adv Immunol*. 2017;135:1–52. DOI: 10.1016/bs.ai.2017.06.001. Epub 2017 Jul 19.
86. Pakala S.V., Kurrer M.D., Katz J.D. T helper 2 (Th2) T cells induce acute pancreatitis and diabetes in immune-compromised nonobese diabetic (NOD) mice. *J Exp Med*. 1997;186:299–306.
87. Behzadi P., Behzadi E., Ranjbar R. IL-12 Family Cytokines: General Characteristics, Pathogenic Microorganisms, Receptors, and Signalling Pathways. *Acta Microbiol. Immunol. Hung*. 2016;63:1–25. DOI: 10.1556/030.63.2016.1.1.

88. Tian J., Lehmann P.V., Kaufman D.L. Determinant spreading of T helper cell 2 (Th2) responses to pancreatic islet autoantigens. *J Exp Med.* 1997;186:2039–2043. *J Exp Med.* 1997;186(12):2039–43. DOI: 10.1084/jem.186.12.2039.
89. Flodstrom M., Eizirik D.L. Interferon gamma-induced interferon regulatory factor-1 (IRF-1) expression in rodent and human islet cells precedes nitric oxide production. *Endocrinology.* 1997;138:2747–2753. DOI: 10.1210/endo.138.7.5286.
90. Kainonen E., Rautava S., Korkeamäki M., Isolauri E. Unique cytokine secretion profile in children with both type I diabetes and asthma distinct from that of solely diabetic or asthmatic children. *Cytokine.* 2006;34:198–205.
91. Rachmiel M., Bloch O., Shaul A.A., Ben-Yehudah G., Bistrizter Z., Weintrob N., Ofan R., Rapoport M.J. Young patients with both type 1 diabetes mellitus and asthma have a unique IL-12 and IL-18 secretory pattern. *Pediatr. Diabetes.* 2011;12:596–603. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2010.00751.x.
92. Kainonen E., Rautava S., Korkeamäki M., Isolauri E. Unique cytokine secretion profile in children with both type I diabetes and asthma distinct from that of solely diabetic or asthmatic children. *Cytokine.* 2006;34:198–205. DOI: 10.1016/j.cyto.2006.04.015.
93. Yasuda K., Nakanishi K., Tsutsui H. Interleukin-18 in Health and Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:649. DOI: 10.3390/ijms20030649.
94. Joseph W. Dean, Leeana D. Peters, Christopher A. Fuhrman, Howard R. Seay, Amanda L. Posgai, Scott E. Stimpson, Maigan A. Brusko, Daniel J. Perry, Wen-I Yeh, Brittney N. Newby, Michael J. Haller, Andrew B. Muir, Mark A. Atkinson, Clayton E. Mathews, Todd M. Brusko. Innate inflammation drives NK cell activation to impair Treg activity. *J. Autoimmun.* 2020;108:102417. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102417.
95. Dean J.W., Peters L.D., Fuhrman C.A., Seay H.R., Posgai A.L., Stimpson S.E., Brusko M.A., Perry D.J., Yeh W.-I., Newby B.N. et al. Innate inflammation drives NK cell activation to impair Treg activity. *J. Autoimmun.* 2020;108:102417.
96. Lio C.W., Hsieh C.S. Becoming self-aware: the thymic education of regulatory T cells. *Curr Opin Immunol.* 2011;23(2):213–219. DOI: 10.1016/j.coi.2010.11.010.
97. Fayhan J. Alroqi, Talal A. Chatila. T Regulatory Cell Biology in Health and Disease *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(4):27. DOI: 10.1007/s11882-016-0606-9.
98. Marina I. Garín, Chung-Ching Chu, Dela Golshayan, Eva Cernuda-Morollón, Robin Wait, Robert I. Lechler. Galectin-1: a key effector of regulation mediated by CD4+CD25+ T cells. *Blood.* 2007;109(5):2058–2065. DOI: 10.1182/blood-2006-04-016451.
99. Pushpa Pandiyan, Lixin Zheng, Satoru Ishihara, Jennifer Reed, Michael J Lenardo. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells induce cytokine deprivation-mediated apoptosis of effector CD4+ T cells. *Nat Immunol.* 2007;8(12):1353–1362. DOI: 10.1038/ni1536.
100. Yeonseok Chung, Shinya Tanaka, Fuliang Chu, Roza I. Nurieva, Gustavo J. Martinez, Seema Rawal, Yi-Hong Wang, Hoyong Lim, Joseph M. Reynolds, Xiao-hui Zhou, Hui-min Fan, Zhong-ming Liu, Sattva S Neelapu, Chen Dong. Follicular regulatory T cells expressing Foxp3 and Bcl-6 suppress germinal center reactions. *Nat Med.* 2011;17(8):983–988.
101. Vudattu N.K., Herold K.C. Delayed anti-CD3 therapy in a mouse heart transplant model induced tolerance and long-term survival of allograft: achieving tolerance. *Immunotherapy.* 2013;5(11):1173–1176. DOI: 10.2217/imt.13.113.
102. Barron L. et al. Cutting edge: mechanisms of IL-2-dependent maintenance of functional regulatory T cells. *J Immunol.* 2010;185(11):6426–6430.
103. Goudy K. et al. Human IL2RA null mutation mediates immunodeficiency with lymphoproliferation and autoimmunity. *Clin Immunol.* 2013;146(3):248–261.
104. Bezrodnik L. et al. Follicular bronchiolitis as phenotype associated with CD25 deficiency. *Clin Exp Immunol.* 2014;175(2):227–234.
105. Tang C., Gao Y., Wang L., Zhu Y., Pan Q., Zhang R., Xiong Y. Role of regulatory T cells in Schistosoma-mediated protection against type 1 diabetes. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2019;491:110434.
106. Jansen K., Cevhertas L., Ma S., Satitsuksanoa P., Akdis M., van de Veen W. Regulatory B cells, A to Z. *Allergy.* 2021;76(9):2699–715. DOI: 10.1111/all.14763.
107. Catalán D., Mansilla M.A., Ferrier A., Soto L., Oleinika K., Aguillón J.C. et al. Immunosuppressive mechanisms of regulatory B cells. *Front Immunol.* 2021;12:611795. DOI: 10.3389/fimmu.2021.611795.
108. Ouyang W., O'Garra A. IL-10 Family Cytokines IL-10 and IL-22: From Basic Science to Clinical Translation. *Immunity.* 2019;50:871–891. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.020.
109. Saraiva M., Saraiva M., Vieira P., Vieira P., Vieira P., O'Garra A., O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J. Exp. Med.* 2020;217:1–19. DOI: 10.1084/jem.20190418.
110. Bluestone J.A., Buckner J.H., Herold K.C., Immunotherapy: building a bridge to a cure for type 1 diabetes. *Science.* 2021;373:510–516. DOI: 10.1126/science.abh1654.
111. Rabin R.L., Levinson A.I. The nexus between atopic disease and autoimmunity: a review of the epidemiological and mechanistic literature. *Clin. Exp. Immunol.* 2008;153:19–30. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03679.x.
112. Araujo L.M., Lefort J., Nahori M.A. et al. Exacerbated Th2-mediated airway inflammation and hyperresponsiveness in autoimmune diabetes-prone NOD mice: a critical role for CD1d-dependent NKT cells.

- Eur J Immunol. 2004;34(2):327–335. DOI: 10.1002/eji.200324151.
113. Trembleau S., Penna G., Gregori S. IL-12 administration accelerates autoimmune diabetes in wild-type and IFN-gamma-deficient nonobese diabetic mice, revealing pathogenic and protective effects of IL-12-induced IFN-gamma. *J. Immunol.* 2003;170(11):5491–501. DOI: 10.4049/jimmunol.170.11.5491.
114. Thomas Hörtenhuber, Wieland Kiess, Elke Fröhlich-Reiterer, Klemens Raile, Rainer Stachow, Esther Bollow, Birgit Rami-Merhar, Reinhard W. Holl. Asthma in children and adolescents with type 1 diabetes in Germany and Austria: Frequency and metabolic control. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(4):727–732. DOI: 10.1111/pedi.12618.
115. Johanna Metsälä, Annamari Lundqvist, Lauri J. Virta, Minna Kaila, Mika Gissler, Suvi M. Virtanen, Jaakko Nevalainen. Use of Antiasthmatic drugs and the risk of type 1 diabetes in children: a Nationwide case-cohort study. *Am J Epidemiol.* 2020;189(8):779–787. DOI: 10.1093/aje/kwaa002.
116. Ahmadizar F., Souverein P.C., Arets H.G.M., de Boer A., Maitland-van der Zee A.H. Asthma related medication use and exacerbations in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(11):1113–1121. DOI: 10.1002/ppul.23428.
117. Tianshi David Wu, Emily P. Brigham, Corinne A. Keet, Todd T. Brown, Nadia N. Hansel, Meredith C. McCormack. Association between pre-diabetes & diabetes and asthma exacerbations in a claims-based obese asthma cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1868–1873.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.02.